

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke-Laville

**Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Versorgung femoropoplitealer
arteriosklerotischer Läsionen mittels eines neuen hochflexiblen Stent-Systems mit
closed-cell Struktur im Vergleich zu alternativen Stent-Designs**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Maria Wiesner
aus Wels

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Treitl, EBIR, EDIR, MBA

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaos Tsilimparis
Prof. Dr. med. Andreas May

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
TABELLENVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
1 EINLEITUNG.....	1
2 GRUNDLAGEN	3
2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	3
2.1.1 Grundlagen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	3
2.1.2 Therapie der Claudicatio intermittens	10
2.1.3 Therapie der chronisch kritischen Extremitätenischämie	11
2.2 Stent-Konstruktionen	13
2.3 Bedeutung der endovaskulären Intervention	19
3 ZIELSETZUNG.....	22
4 MATERIAL UND METHODEN	23
4.1 Datenerhebung.....	23
4.1.1 Studienkollektiv.....	23
4.1.2 Indikation	23
4.1.3 Einschlusskriterien	24
4.1.4 Ausschlusskriterien	24
4.1.5 Verwendete Stent-Designs.....	25
4.1.6 Erfasste Parameter.....	27
4.1.7 Allgemeine Eingriffsbeschreibung.....	29
4.1.8 Medikamentöse Vor- und Nachbehandlung.....	30
4.1.9 Aufgeführte Komplikationen.....	31
4.2 Datenanalyse	32
4.2.1 Datendeskription.....	32
4.2.2 Propensity Score Matching	33
4.2.3 Generalized Estimating Equations	35
4.2.4 Ereigniszeitanalyse	35
4.2.5 Modellanalyse	36
4.2.6 Regressionsanalyse	36
5 ERGEBNISSE.....	37

5.1	Ergebnisse der Smart Flex-Gruppe	37
5.1.1	Patientencharakteristika	37
5.1.2	Läsionscharakteristika	39
5.1.3	Prozeduralcharakteristika	40
5.1.4	Medikamentöse Nachbehandlung	42
5.1.5	Technisches Ergebnis und Komplikationen	42
5.1.6	Langzeitergebnis	43
5.2	Ergebnisse der Vergleichsgruppe	44
5.2.1	Patientencharakteristika	44
5.2.2	Läsionscharakteristika	45
5.2.3	Prozeduralcharakteristika	46
5.2.4	Medikamentöse Nachbehandlung	48
5.2.5	Technisches Ergebnis und Komplikationen	48
5.2.6	Langzeitergebnis	48
5.3	Statistische Auswertung	49
6	DISKUSSION	54
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	54
6.2	Limitierende Faktoren	59
6.3	Vergleichswerte aus der Literatur	60
6.4	Alternativen zu Bare-Metal Nitinol-Stents	62
7	ZUSAMMENFASSUNG	66
8	LITERATURVERZEICHNIS	68
9	DANKSAGUNG	78
10	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

μ

μNm Mikronewtonmeter

A

A. Arteria

ABI Ankle-Brachial-Index

ACT Activated Clotting Time

AFC A. femoralis communis

AFP A. femoralis profunda

AFS A. femoralis superficialis

AIC Akaike-Information-Criterion

ASS Acetylsalicylsäure

B

BMI Body-Mass-Index

BMS Bare-Metal Stent

C

cdTLR clinically-driven target lesion
revascularization

ce-MRA kontrastangehobene
Magnetresonanztomographie

CI Claudicatio intermittens

CLI critical limb ischemia

cm Zentimeter

CO₂ Kohlendioxid

CTA computertomographische
Angiographie

CVK zerebrovaskuläre Erkrankung

D

d Tag

DES Drug-Eluting Stent

dl Deziliter

DSA digitale Subtraktionsangiographie

F

F French

FDA Food and Drug Administration

G

GEE Generalized Estimating Equations;
Generalisierte Schätzgleichungen

GLM Generalized Linear Models;
Generalisierte Lineare Modelle

H

Hb Hämoglobin

HbA_{1c} Hämoglobin A_{1c}

HDL high-density lipoprotein

HR Hazard Ratio

I

i.a. intraarteriell

I.E. Internationale Einheit

i.v. intravenös

INR International Normalized Ratio

K

KHK koronare Herzkrankheit

KM Kontrastmittel

L

LDL low-density lipoprotein

M

m Meter

Max. Maximum

mg Milligramm

MHz Megahertz

Min. Minimum

Mittel arithmetischer Mittelwert

mm Millimeter

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

MRA Magnetresonanz-Angiographie

N

N Newton, Anzahl

N_L Anzahl basierend auf Läsionsbasis

N_P Anzahl basierend auf Patientenbasis

P

pAVK periphere arterielle
Verschlusskrankheit

PET Polyethylenterephthalat

PSM Propensity Score Matching

PTA perkutane transluminale Angioplastie

PTFE Polytetrafluorethylen

PU Polyurethan

R

RIS Radiologie-Informationen-System

S

s.c. subcutan

SAS Statistical Analysis Software

SCS Spinal Cord Stimulation

SD Standardabweichung

T

TASC Trans-Atlantic Inter-Society
Consensus

TBI Toe-Brachial-Index

tcpO₂ transkutaner Sauerstoffpartialdruck

TEA Thrombendarteriektomie

TER target extremity revascularization

TLR target lesion revascularization

TVR target vessel revascularization

V

V. Vena

vs. versus

W

WHO World Health Organization

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Lokalisation der pAVK an der unteren Extremität.	6
Tabelle 2: Klassifizierung der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien.....	6
Tabelle 3: ABI-Kategorien zur Abschätzung des Schweregrades der pAVK.....	7
Tabelle 4: Verschiedene Charakteristika ballonexpandierbarer und selbstexpandierender Stents.	18
Tabelle 5: TASC-II-Klassifikation femoropoplitealer Läsionen.	20
Tabelle 6: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika in der Hauptgruppe.	38
Tabelle 7: Verteilung der kontinuierlichen Patientencharakteristika in der Hauptgruppe.	39
Tabelle 8: Verteilung der kategorialen Läsionscharakteristika in der Hauptgruppe.	40
Tabelle 9: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der Hauptgruppe.	40
Tabelle 10: Verteilung der kategorialen Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe.	41
Tabelle 11: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe. ..	41
Tabelle 12: Medikamentöse Nachbehandlung in der Hauptgruppe.	42
Tabelle 13: Übersicht der Minor- und Major-Komplikationen der Hauptgruppe mit deren Anzahl.....	43
Tabelle 14: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der Hauptgruppe.....	44
Tabelle 15: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika in der Vergleichsgruppe. ...	45
Tabelle 16: Verteilung der kategorialen Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe.	45
Tabelle 17: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 1.....	46
Tabelle 18: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 2.....	46
Tabelle 19: Verteilung der kategorialen Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe...	47
Tabelle 20: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 1.....	47
Tabelle 21: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 2.....	47
Tabelle 22: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der Vergleichsgruppe, Teil 1.....	48
Tabelle 23: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der Vergleichsgruppe, Teil 2.....	49
Tabelle 24: GEE des Originaldatensatzes.....	49
Tabelle 25: GEE des gematchten Datensatzes.....	49
Tabelle 26: Geschätzte Überlebenszeit im Originaldatensatz.....	50
Tabelle 27: Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebensraten im Originaldatensatz	51
Tabelle 28: Geschätzte Überlebenszeit im gematchten Datensatz.....	51

Tabelle 29: Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebensraten im gematchten Datensatz	52
Tabelle 30: Cox-Regression des Originaldatensatzes	52
Tabelle 31: Schrittweise Cox-Regression des Originaldatensatzes.....	53
Tabelle 32: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika in der gesamten Studienpopulation.....	55
Tabelle 33: Verteilung der kategorialen Läsionscharakteristika in der gesamten Studienpopulation.....	56
Tabelle 34: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der gesamten Studienpopulation.....	56
Tabelle 35: Verteilung der kategorialen Prozeduralcharakteristika in der gesamten Studienpopulation.....	57
Tabelle 36: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der gesamten Studienpopulation.....	57
Tabelle 37: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der gesamten Studienpopulation.....	58
Tabelle 38: Übersicht zu den relevantesten Studien verschiedener Nitinol-Stents	65

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Prävalenzverteilung der pAVK (ABI < 0.9) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	3
Abbildung 2: Ungefähre Odds Ratios für die Risikofaktoren der symptomatischen pAVK.	5
Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik der pAVK.	9
Abbildung 4: Algorithmus zur Therapie der CI.	11
Abbildung 5: Algorithmus zur Therapie der CLI.....	13
Abbildung 6: WALLSTENT Endoprosthese.....	14
Abbildung 7: Gängigste geometrische Aufbauformen nach Expansion des Stents.....	17
Abbildung 8: S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System	25
Abbildung 9: Supera Peripheral Stent System.....	26
Abbildung 10: sinus-Repo-Visual 6F Stent.....	26
Abbildung 11: Astron Pulsar Stent.....	27
Abbildung 14: Aufbau der Haupt- und Vergleichsgruppe auf Läsionsbasis	34
Abbildung 15: Boxplot-Darstellung des Patientenalters in der Hauptgruppe.....	37
Abbildung 16: Boxplot-Darstellung des Patientenalters in der Vergleichsgruppe.	44
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des Originaldatensatzes.....	50
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des gematchten Datensatzes.....	51
Abbildung 19: Boxplot-Darstellung des Patientenalters in der Studienpopulation.	54

1 EINLEITUNG

Kardiovaskuläre Krankheiten aufgrund arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand stellen laut World Health Organization (WHO) in den westlichen Industrienationen weiterhin die häufigste Todesursache dar (1). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurde 2015 bei 195.929 stationären Patienten eine Atherosklerose als Diagnose verschlüsselt, davon betrafen 34.2% der Fälle die Altersgruppe zwischen 70 und 80 Jahren (2). Alleine in demselben Jahr betrug der Anteil an Todesfällen in Deutschland durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen 38.5% (3).

Neben dem demographischen Wandel hin zur höheren Lebenserwartung spielt bei deren Genese auch das gesundheitliche Risikoprofil der Patienten eine erhebliche Rolle. Komorbiditäten und Noxen, besonders Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämien oder Nikotinkonsum, nehmen einen schädlichen Einfluss auf das arterielle System und begünstigen die Inzidenz von Gefäßerkrankungen. Durch koronare Herzkrankheit (KHK), zerebrovaskuläre Erkrankungen (CVK) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erleben die Patienten nicht nur eine wesentliche Einschränkung ihrer Lebensqualität, sie generieren auch die höchsten Krankheitskosten im deutschen Gesundheitssystem (4). Umso wichtiger ist es, präventive Maßnahmen frühzeitig an Risikopatienten heranzutragen, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln und bestehende Therapien auf deren Wirksamkeit zu prüfen.

Im Bereich der Extremitäten zählt die pAVK zu den häufigsten Manifestationsformen der Arteriosklerose (5). Aufgrund geringer periinterventioneller Morbidität und Mortalität gewinnt die endovaskuläre Rekanalisation peripherer Durchblutungsstörungen in einer Zeit immer älter werdender, multimorbider Patienten besonders stark an Bedeutung (6).

Zur Wiederherstellung der Durchblutung und Verbesserung des Blutflusses im betroffenen Gefäßabschnitt ist heutzutage die minimalinvasive perkutane Angioplastie mittels Ballonkathetern, gegebenenfalls unterstützt durch permanent implantierte Gefäßstützen (Stents), der weit akzeptierte Standard. Da Stents dauerhaft im Körper verbleiben und je nach Zielgefäß sehr unterschiedlichen mechanischen Belastungen ausgesetzt sind, steht derzeit eine große Auswahl mit unterschiedlichen Designs zur Verfügung. Angioplastien im femoropoplitealen Segment werden indessen fast ausschließlich mit selbstexpandierenden Stents aus Nickel-Titan-Legierungen (Nitinol) durchgeführt (7, 8). Durch Verformung in mechanisch anspruchsvollen und gelenkübergreifenden Gebieten der Extremitäten gelangen diese aber oft an ihre Grenzen. Die intervenierten Läsionen nehmen an Länge zu, valide Daten von Single-Arm oder Vergleichsstudien gibt es dabei mehrheitlich nur für kurz- und mittelstreckige Läsionen (9–16). Überdies ziehen nur wenige Studien einen Vergleich zwischen

den verschiedenen Designs, wodurch die Ermittlung modellabhängiger Vorteile erschwert wird.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit verschiedenen Stent-Designs, die derzeit bei der endovaskulären Therapie der pAVK ihre Anwendung finden. Dazu werden die Langzeitergebnisse des seit 2013 auf dem Markt befindlichen S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA) im Vergleich zu alternativen Stent-Designs, die sich hinsichtlich ihres mechanischen Aufbaus, Platzierung und Beeinflussung der vaskulären Wandmechanik unterscheiden, evaluiert.

2 GRUNDLAGEN

2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

2.1.1 Grundlagen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die pAVK, im Volksmund auch als „Schaufensterkrankheit“ bezeichnet, ist eine stenosierende oder okkludierende Gefäßerkrankung der Aorta und extremitätenversorgenden Arterien (17).

Basierend auf objektiven Messungen mittels nicht-invasiver Methoden sind Aussagen zur Prävalenz von symptomatischer und asymptomatischer pAVK möglich. Die wichtigste Screeningmethode ist dabei die Ermittlung des Ankle-Brachial-Index (ABI) mittels systolischer Dopplerdruckmessung in Ruhe. Als Grenzwert für das Vorliegen einer pAVK wird ein ABI von ≤ 0.90 angegeben (18, 19).

Die Gesamtprävalenz der pAVK ist stark vom Alter abhängig (Abbildung 1). Durchschnittlich liegt sie in der Allgemeinbevölkerung bei 3–10% und steigt mit zunehmendem Lebensalter deutlich an. Ab einem Alter von 70 Jahren liegt die Prävalenz bei etwa 15–20%. Männer sind bis zu einem Alter von 70–75 Jahren häufiger von pAVK betroffen als Frauen. Ab dem 75. Lebensjahr steigt die Prävalenz bei Frauen stärker an und ist im hohen Alter ≥ 85 Jahre höher als bei Männern (20, 21).

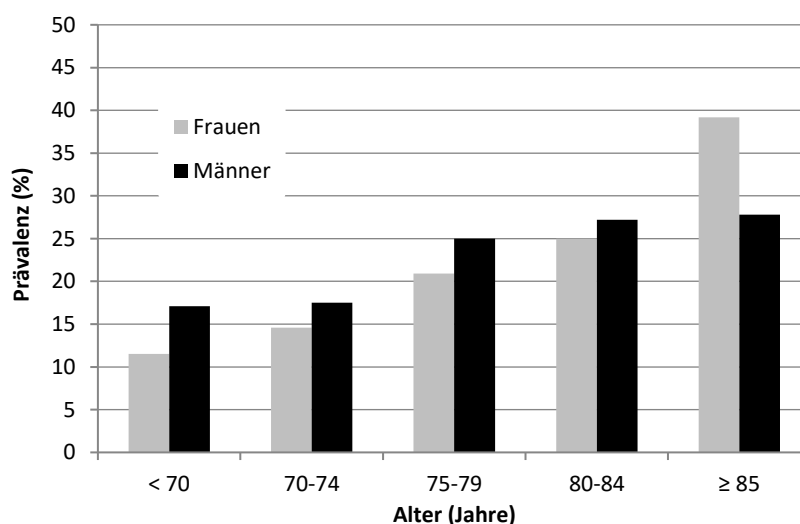


Abbildung 1: Prävalenzverteilung der pAVK (ABI < 0.9) in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Adaptiert nach Diehm et al. 2004 (20).

Nur ein Drittel bis ein Viertel der Patienten zeigt altersunabhängig eine symptomatische pAVK in Form der Claudicatio intermittens (CI) (22).

In über 90% der Fälle ist eine arteriosklerotische Genese oder ihre symptomatische Form der Atherothrombose ursächlich für die chronische pAVK. Die restlichen 5–10% sind zumeist

durch inflammatorische, traumatische und dysgenetische Erkrankungen bedingt. Neben zunehmendem Alter wird die Entstehung einer Arteriosklerose durch eine Reihe weiterer Risikofaktoren und Komorbiditäten begünstigt (17, 23). Ihre jeweilige Assoziationsstärke mit der symptomatischen pAVK wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

Nikotinkonsum stellt dabei den Hauptrisikofaktor dar. Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ist bei aktiven Rauchern das Risiko an einer chronischen pAVK zu erkranken um das 2- bis 6-fache erhöht. Das Ausmaß der pAVK korreliert direkt mit der Anzahl konsumierter Zigaretten. Bei Patienten, die das Rauchen einstellen, sinkt das relative Risiko einer symptomatischen pAVK langsam wieder ab. Dennoch weisen ehemalige Raucher im Vergleich zu Nichtraucher weiterhin ein erhöhtes Risiko auf (22–24).

Nach Nikotin ist Diabetes mellitus der zweitwichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Arteriosklerose. Bei Diabetikern ist das Risiko eine symptomatische pAVK zu erleiden rund 2- bis 4-mal höher als bei Nichtdiabetikern (17, 23, 25). Die Wahrscheinlichkeit, eine pAVK zu entwickeln, hängt unmittelbar vom Wert des Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ab. So erhöht ein Anstieg des HbA_{1c} um 1% das Risiko einer symptomatischen pAVK um 26% (26). Aufgrund verminderter Infektionsabwehr und begleitender distaler symmetrischer Polyneuropathie, zeigen Diabetiker mit pAVK um ein 5- bis 10-fach erhöhtes Amputationsrisiko (18).

Dyslipidämien in Form von erhöhten Konzentrationen an low-density lipoprotein (LDL) und Triglyzeriden sowie erniedrigte Spiegel an high-density lipoprotein (HDL) sind unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer pAVK. Bei einem Anstieg des Gesamtcholesterins um 10 mg/dl erhöht sich das Risiko eine pAVK zu entwickeln um etwa 5–10% (27, 28). Ferner besteht eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels und dem ABI (29).

Auch die arterielle Hypertonie ist mit einem gesteigerten relativen Risiko für die Entwicklung einer pAVK behaftet. Der Framingham-Studie zufolge ist die Gefahr für Hypertoniker eine CI zu erleiden bei Männern um das 2-fache und bei Frauen um das 4-fache erhöht (28). In den ESH/ESC Richtlinien zum Management für arteriellen Bluthochdruck wird daher ein Zielwert von unter 140/90 mmHg bei Patienten mit pAVK angegeben (30).

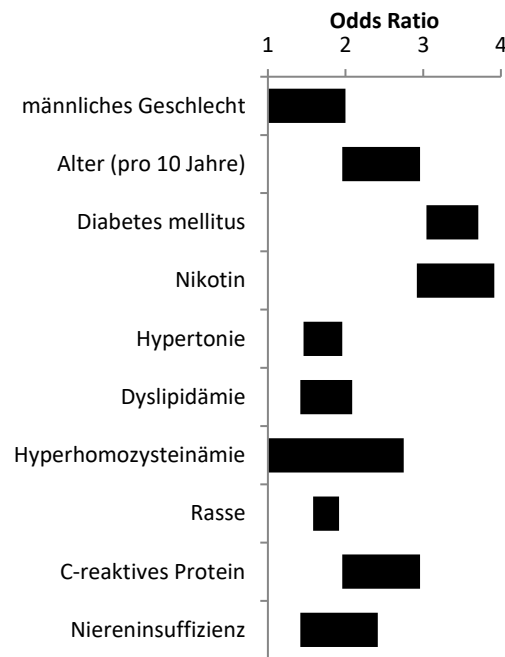


Abbildung 2: Ungefähre Odds Ratios für die Risikofaktoren der symptomatischen pAVK. Adaptiert nach Norgren et al. 2007 (18).

Aufgrund des generalisierten Charakters obliterierender Arteriosklerose bestehen bei den meisten Patienten mit pAVK Komorbiditäten (20, 31). Je nach Quelle liegt ihr Risiko für koexistierende ischämische Ereignisse wie KHK oder CVK bei jeweils 40–60% und 5–10%. Dadurch steigt ihr Risiko einen Myokardinfarkt oder Apoplex zu erleiden im Vergleich zur Gesamtpopulation signifikant an (18, 32, 33). Durch Komorbiditäten avancieren Patienten mit pAVK zu Hochrisikopatienten mit einer 3- bis 5-fach erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (23). Die 5-, 10- und 15-Jahresmortalitätsraten der CI liegen bei etwa 30%, 50% und 70%, deutlich höher sind die der chronischen kritischen Extremitätenischämie (CLI) (18, 32). Sowohl der pathologisch erniedrigte, als auch der pathologisch erhöhte ABI spricht für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Sterblichkeit zeigt eine direkte Korrelation mit einem verminderten ABI – je niedriger dieser ist, desto höher die Mortalität (22, 34).

Abhängig vom Risikoprofil und den Grunderkrankungen variiert die Lokalisation der pAVK. Bei Rauchern finden sich bevorzugt Stenosen der Beckenarterien, Diabetiker hingegen zeigen im Rahmen der Makroangiopathie zumeist Verschlüsse der Unterschenkelarterien. Mit über 90% manifestiert sich die chronische pAVK überwiegend an den Becken- und Beinarterien (Tabelle 1) (17, 35).

Typ	Lokalisation	Fehlende Pulse	Ischämieschmerz
Beckentyp (35%)	Aorta A. iliaca	ab Leiste	Gesäß Oberschenkel
Oberschenkeltyp (50%)	A. femoralis A. poplitea	ab Poplitea	Wade
Unterschenkeltyp (15%)	Unterschenkelarterien Fußarterien	Fußpulse	Fußsohle

Tabelle 1: Lokalisation der pAVK an der unteren Extremität. Adaptiert nach Herold Innere Medizin 2014 (35).

Mit dem Grad der Lumeneinengung und der Verschlusslokalisierung differiert auch die Symptomatik der pAVK. Gemäß dieser richtet sich die klinische Stadieneinteilung (Tabelle 2). Im deutschen Sprachraum ist hauptsächlich die Stadieneinteilung nach Fontaine in Gebrauch, wohingegen in angelsächsischen Ländern vorwiegend die Kategorisierung nach Rutherford angewendet wird. Infolge ausreichender Kollateralisation bestehen meist keine augenscheinlichen Symptome und die pAVK verläuft zunächst beschwerdefrei (Stadium I). Erst chronische Arterienstenosen oder -verschlüsse bewirken bei der Mehrzahl der Patienten eine CI mit einem muskulären Ischämieschmerz unter Belastung. Dieser reproduzierbare Schmerz projiziert sich distal der Stenose und zwingt den Patienten nach einer gewissen Gehstrecke stehenzubleiben. In Ruhe sistieren die krampfartigen Muskelbeschwerden spontan nach wenigen Minuten wieder (Stadium II). Durch eine ausgeprägte Durchblutungsinsuffizienz und deren abnehmende Kompensation können im Zuge einer CLI andauernde Ruheschmerzen auftreten. Diese äußern sich vor allem nachts in Horizontallage der Beine oder können durch Anheben der Beine und Kälte provoziert werden (Stadium III). Hinzu kommen bei länger vorherrschender Extremitätenischämie trophische Hautläsionen, wie das arterielle Ulkus oder die Gangrän. Prädispositionsstellen dafür sind die Akren und die Fersen (Stadium IV) (17, 35, 36).

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinik	Grad	Kategorie	Klinik
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke > 200 m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus oder Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Tabelle 2: Klassifizierung der pAVK nach den Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien. Adaptiert nach Gefäßmedizin in Klinik und Praxis 2010 (17).

Die anamnestische Erhebung von kardiovaskulären Risikofaktoren und arteriosklerotischen Begleiterkrankungen sowie eine eingeschränkte Gehfähigkeit mit belastungsabhängigen Muskelschmerzen gestatten erste Rückschlüsse auf eine symptomatische pAVK. Bei der seitenvergleichenden Inspektion der Extremitäten ist auf blasses Hautkolorit, trophische Störungen von Haut und deren Anhangsgebilden, Nekrosen oder Gangrän zu achten. Palpatorisch können im Seitenvergleich Temperaturdifferenzen und die Intensität oder das

Fehlen des Pulses bestimmt werden. Systolische Strömungsgeräusche in der Auskultation über den Extremitätenarterien treten bei Lumeneinengungen von 60–70 % auf. Durch die Lagerungsprobe nach Ratschow kann der klinische Verdacht einer pAVK im Becken- und Beinstromgebiet weiter erhärtet werden (17, 35, 36).

Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung gibt es eine Reihe von klinischen Funktionstests, die eine Diagnosestellung erlauben. Das schnellste, zuverlässigste und kostengünstigste Verfahren ist die Verschlussdruckmessung. Nach einer 10-minütigen Ruhephase wird zur Messung ein geeignetes Sphygmomanometer an beiden Oberarmen und den distalen Unterschenkeln angebracht. Mithilfe einer Dopplerstiftsonde (Frequenz 5–10 MHz) wird jeweils der systolische Druck der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis ermittelt. Die Bestimmung der Armarteriendrucke kann auf übliche Weise mit der Methode nach Riva-Rocci und Korotkow erfolgen (5, 36). Siehe dazu die übliche Fachliteratur (37, 38). Anschließend wird der Quotient

$$\text{ABI} = \frac{\text{höherer systolischer Knöchelarteriendruck (mmHg)}}{\text{höherer systolischer Armarteriendruck (mmHg)}}$$

berechnet. Neuere Studien indizieren jedoch eine bessere Identifikation von Patienten mit pAVK unter Verwendung des tieferen systolischen Knöcheldruckwerts (39, 40). Verifiziert mit dem Goldstandard der Angiographie bei einer mindestens 50%-igen Gefäßstenose beträgt die Sensitivität des ABI annähernd 95%, die Spezifität 98–100% (19, 23). Ein Wert ≤ 0.90 gilt als pathologisch (Tabelle 3) (19, 41, 42). Die Höhe des ABI korreliert mit der Schwere der pAVK. Werte < 0.4 weisen auf eine kritische Ischämie mit hoher Amputationsgefahr der betroffenen Extremität hin (17, 19).

Wert	Interpretation
> 1.40	nicht komprimierbares Gefäß
$1.00\text{--}1.40$	Normalbefund
$0.91\text{--}0.99$	Borderline
$0.71\text{--}0.90$	leicht
$0.41\text{--}0.70$	mäßig
≤ 0.40	schwer

Tabelle 3: ABI-Kategorien zur Abschätzung des Schweregrades der pAVK. Adaptiert nach Rooke et al. 2011 und Diehm et al. 2005 (42, 43).

Gut kollateralisierte proximale Verschlüsse zeigen oft einen $\text{ABI} > 0.90$. Eine Demaskierung solcher gelingt mit einer ABI-Messung nach Belastung: Sinken die peripheren Druckwerte mehr als 20% unter den Ausgangsruhedruck und benötigen über eine Minute zur Normalisierung, so liegt eine hämodynamisch signifikante Stenose vor (18). Falsch hohe Messwerte ($\text{ABI} > 1.4$) sind aufgrund eingeschränkter Kompressibilität der Arterien bei einer Mediasklerose vom Typ Mönckeberg besonders bei dem diabetischen Fußsyndrom und

älteren Personen häufig. In diesen Fällen kann auf den Toe-Brachial-Index (TBI) oder die Laser-Doppler-Fluxmetrie zurückgegriffen werden (19, 21, 35). Ergänzend hat sich die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (tcpO_2) bei Diabetikern im komplizierten Stadium III oder IV zur Abschätzung der Nekrosegefahr und des Amputationsrisikos etabliert (5).

Nicht-invasive bildgebende Verfahren wie die Dopplersonographie und die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ermöglichen eine funktionelle Beurteilung von stenosierenden Gefäßveränderungen sowie der perivaskulären Umgebung und eignen sich hervorragend zur Verlaufskontrolle (17, 36). Die FKDS ermöglicht eine differentialdiagnostische Abklärung der Gefäßläsion zur Therapieplanung vor invasiven Eingriffen und erlaubt bei adäquater Expertise des Untersuchers eine sichere Befundstellung (44).

Bei schlechter Beurteilbarkeit der FKDS bietet die kontrastangehobene Magnetresonanz-Angiographie (ce-MRA) dank der zunehmend schnelleren Bildakquisition eine gute Alternative. Der Gefäßbeurteilung ohne Strahlenexposition und potentiell nephrotoxischem Kontrastmittel (KM) stehen eine eingeschränkte Bildqualität bei Bewegungsunruhe, Suszeptibilitätsartefakte sowie Kontraindikationen zur Untersuchung (ferromagnetische Materialien in Herzschrittmachern, Defibrillatoren, Cochlea-Implantaten, Liquor-Shunts etc.) gegenüber (18). Der systematischen Übersichtsarbeit von Collins et al. 2007 zufolge besitzt die kontrastverstärkte MRA die höchste Genauigkeit im Vergleich zur FKDS und computertomographischen Angiographie (CTA) (45, 46).

Angeichts der breiten Verfügbarkeit, einer sehr kurzen Untersuchungszeit und der hohen Ortsauflösung wird die CTA vielfach zur Untersuchung von peripheren Gefäßen eingesetzt. 16-Zeilen Multidetektor-Computertomographien ermöglichen die Darstellung arterieller Stenosen und Okklusionen mit einer Reliabilität ähnlich jener der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) (47). Als limitierende Faktoren gelten die ausschließliche Anwendung iodhaltiger KM, die Strahlenbelastung sowie durch kalzifizierte Stenosen herbeigeführte Artefakte (23).

Hinsichtlich der Genauigkeit in der Gefäßdarstellung und der Möglichkeit zur Kombination von Diagnostik und Therapie in derselben Sitzung gilt die DSA nach wie vor als Goldstandard. Durch nicht-invasive Verfahren, deren Sensitivität und Spezifität sich stetig verbessert, wird die intraarterielle (i.a.) Angiographie als rein diagnostische Maßnahme weitgehend verdrängt (6). Nachteilig sind anlässlich der Invasivität der Untersuchung auftretende Komplikationen wie Pseudoaneurysma (Aneurysma spurium), arteriovenöse Fistel, Hämatom, Blutung sowie KM-induzierte Komplikationen (19).

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer Unverträglichkeit gegenüber iodhaltiger KM kann alternativ eine Angiographie mit Kohlendioxidgas (CO₂) vorgenommen werden (6). Dabei wird der negative Röntgenkontrast durch die transiente Verdrängung des Blutes in der darzustellenden Arterie erzeugt (48). CO₂ ist zudem sehr gut wasserlöslich und kann nach Körperpassage rasch über die Lungen ausgeschieden werden (49).

Die Wahl der bildgebenden Diagnostika bleibt zu einem gewissen Grad vom Zustand des Patienten und seinen Begleiterkrankungen abhängig und sollte im Einzelfall individuell erfolgen. Anhaltspunkte zum diagnostischen Vorgehen bei pAVK liefert die aktuelle S3-Leitlinie (Abbildung 3).

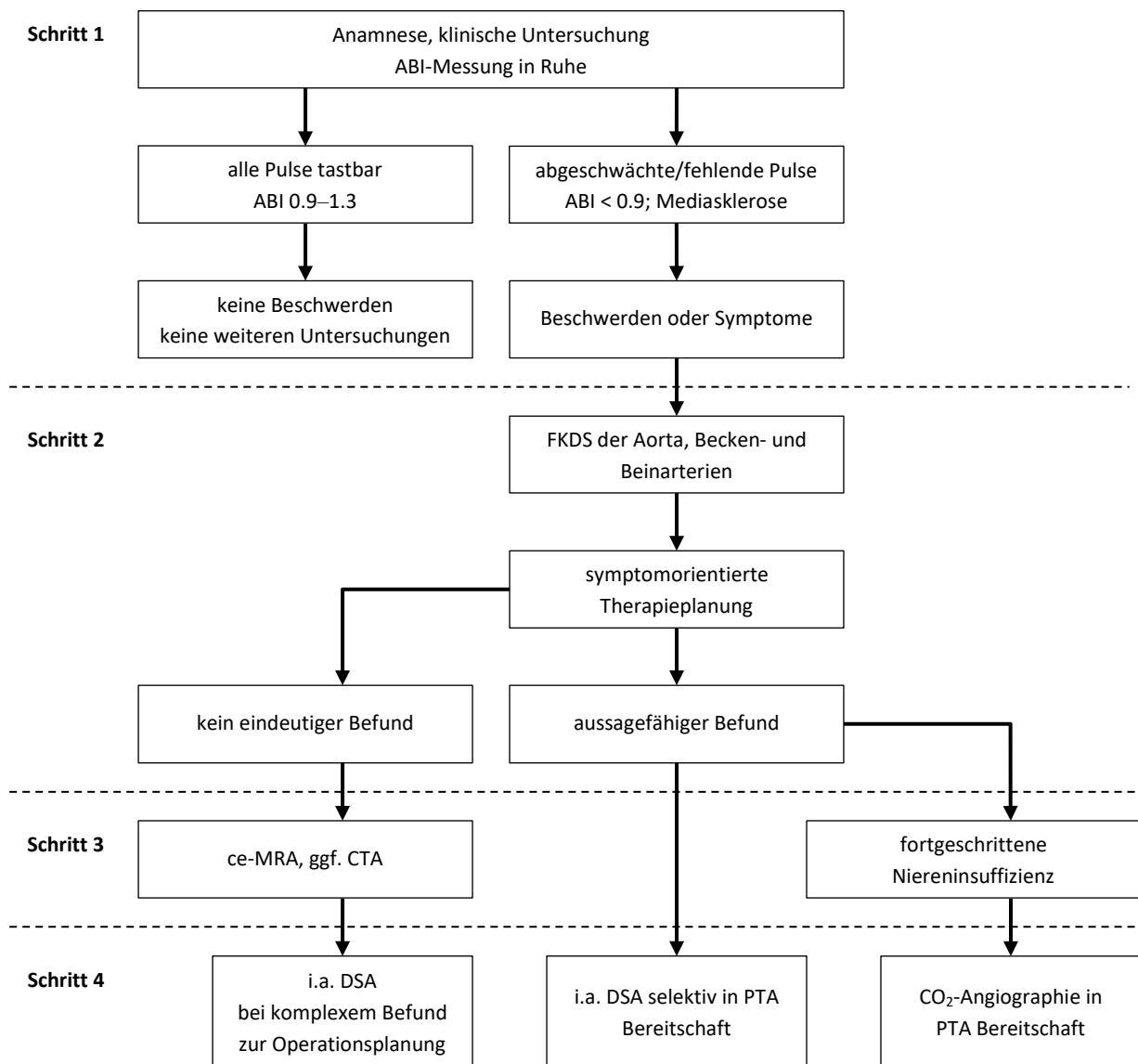


Abbildung 3: Algorithmus zur Diagnostik der pAVK. Adaptiert nach Luwall et al. 2015 (6).

2.1.2 Therapie der Claudicatio intermittens

Die Therapie der CI orientiert sich stark an Leidensdruck und beeinträchtigter Lebensqualität der Patienten. Die Basismaßnahmen beruhen auf Sekundärprävention mit einer Reduktion der Risikofaktoren und Steigerung der schmerzfreien Gehstrecke. Das therapeutische Vorgehen bei CI wird in Abbildung 4 schematisch dargelegt.

Unabhängig vom Schweregrad sollten eine Nikotinabstinenz und die strenge Einstellung eines Diabetes mellitus ($\text{HbA}_{1c} < 7.0\%$) erfolgen (50, 51). Ebenso sind die diätetische oder medikamentöse Behandlung von Dyslipidämien ($\text{LDL} < 100 \text{ mg/dl}$) sowie die Therapie einer bestehenden Hypertonie (Zielwert $< 140/90 \text{ mmHg}$) entscheidend für die Rezidivfreiheit und Prognose (19, 52).

Bei ausreichender hämodynamischer Kompensation ist ein programmiertes Gehtraining unter Anleitung dreimal pro Woche à 30 bis 60 Minuten für drei Monate ratsam. Problematisch ist die oft geringe Compliance der Patienten, die eine regelmäßige und korrekte Durchführung des Gefäßsports erschwert (17).

Der Einsatz vasoaktiver Substanzen (Cilostazol, Naftidrofuryl) bleibt Patienten, die nicht auf konservative Maßnahmen ansprechen und für eine Katheterintervention ungeeignet sind, vorbehalten. Die Anwendungsdauer sollte bei ausbleibender Wirkung drei Monate nicht überschreiten (18, 53). Zur Senkung des Risikos von kardiovaskulären Ereignissen werden allen Patienten mit pAVK Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS, 100 mg/d) oder Clopidogrel (75 mg/d) verabreicht (53, 54).

Im Stadium der CI sind die Langzeitergebnisse nach einer Revaskularisation (interventionell oder gefäßchirurgisch) denen einer rein konservativen Therapie nicht überlegen. Bei der Indikationsstellung zur Revaskularisation müssen daher für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden: Klinische Beschwerden und Leidensdruck der Betroffenen, Lokalisation und Morphologie der Läsion, Begleiterkrankungen sowie der individuelle Wunsch des Patienten (5, 18).

Zur endovaskulären Behandlung arteriosklerotischer Läsionen stehen verschiedene Katheterverfahren zur Verfügung. Am häufigsten wird für kurzstreckige Stenosen oder Okklusionen der Becken- und Beinarterien die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) angewendet. Die Gefäßdilatation wird mittels Ballonkatheter, welcher nach Positionierung im Gefäß inflatiert wird, erzielt. Bei insuffizientem Ergebnis oder zur Sicherung des Therapieerfolgs nach PTA kann der Eingriff mit der Implantation einer Gefäßstütze (Stent) kombiniert werden (18, 36).

Spezielle interventionelle Verfahren wie Laserangioplastie, Cutting-Balloon-Angioplastie, Atherektomie, Kryoplastie oder Rotationstherombektomie können zusätzlich bei Versagen der

Standardmethoden eingesetzt werden. Eine Überlegenheit dieser Techniken bleibt mangels klinischer Endpunktstudien jedoch strittig (17, 23). Günstige Resultate werden bei Appositionsthromben an stenosierenden Verschlüssen durch eine lokale Katheterlyse erzielt. Kann eine endovaskuläre Rekanalisation nicht durchgeführt werden oder die Intervention bleibt frustan, sollte eine gefäßchirurgische Versorgung angestrebt werden (35, 36).

Einige Gefäßläsionen erfordern primär ein offenes chirurgisches Vorgehen. Dazu zählen vor allem multiple, teils beidseitige Stenosen oder langstreckige Okklusionen der Beckenarterien sowie totale Okklusionen der Oberschenkelarterien und der proximalen Trifurkation (18). Für Verschlussprozesse der Femoralisgabel ist die chirurgische Thrombendarteriektomie (TEA) mit anschließender Patchplastik die Standardbehandlung (6, 55).

Auch im Anschluss an revaskularisierende Therapiemaßnahmen ist zusätzlich zur medikamentösen Nachsorge ein strukturiertes Gehtraining indiziert (56).

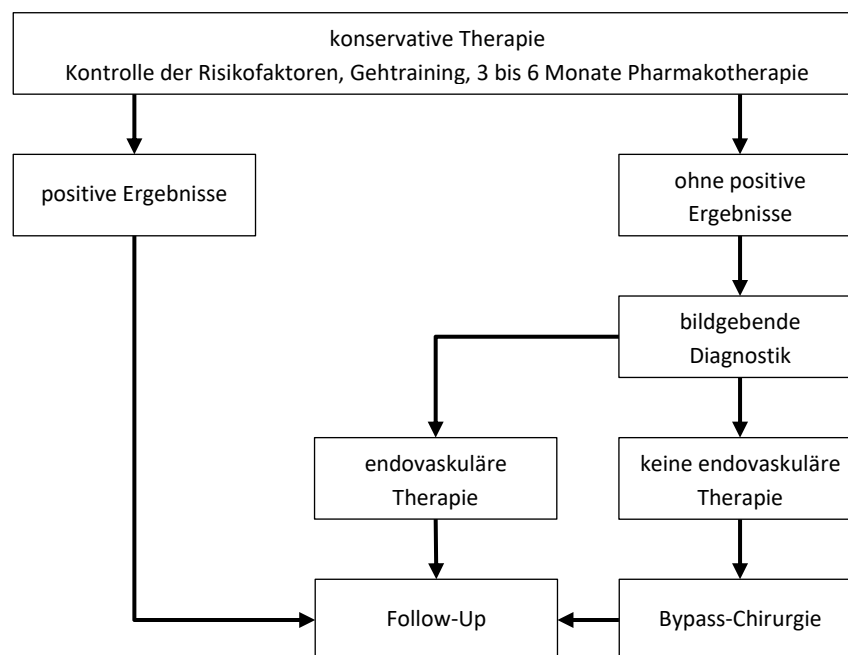


Abbildung 4: Algorithmus zur Therapie der CI. Adaptiert nach Tendera et al. 2011 (19).

2.1.3 Therapie der chronisch kritischen Extremitätenischämie

Zusätzlich zu der allgemeinen Basisbehandlung zur Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe 2.1.2) stellen bei der Therapie der CLI die Schmerzreduktion, Abheilung von trophischen Störungen, Vermeidung hoher Amputationen, Verbesserung der Patientenfunktion und Lebensqualität sowie eine Verlängerung des Überlebens

entscheidende Behandlungsziele dar (18). In Abbildung 5 sind die Behandlungsempfehlungen der Patienten mit CLI zusammengefasst.

Als primäre Behandlungsoption ist eine interdisziplinäre Therapieplanung (Angiologie, Gefäßchirurgie, interventionelle Radiologie) mit schneller und suffizienter Revaskularisation anzustreben. Im Stadium der CLI spielt im Gegensatz zur CI die langfristige Offenheitsrate eine untergeordnete Rolle – vorrangig sind hier die Abheilung der ischämischen Läsionen und der Extremitätenerhalt (limb salvage) (6). Veränderungen der arteriellen Einflussbahn (Becken, Oberschenkel) gilt es grundsätzlich zuerst zu behandeln. Erst dann sollte bei Patienten mit Ulzera, Gangränen und einem $ABI < 0.8$ eine Versorgung der arteriellen Ausflussbahn stattfinden (23).

Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist auch im Falle der CLI bei der Wahl des rekanalisierenden Verfahrens unerlässlich. Chirurgische Eingriffe sind mit einer erhöhten Mortalität und höheren Kosten verbunden, Angioplastien ziehen dagegen häufiger Re-Interventionen nach sich. Bezogen auf den Endpunkt des amputationsfreien Überlebens sind, laut der BASIL-Studie, die mittelfristigen Ergebnisse der gefäßchirurgischen und interventionellen Therapie einer CLI weitgehend ähnlich (57). Letztere sollte dennoch angesichts geringer Invasivität und niedriger Komplikationsrate bevorzugt werden (6).

Häufigste chirurgische Vorgehensweise bei gegebener Indikation ist die Anlage eines Bypasses zur Überbrückung verschlossener Gefäßsegmente. Hierfür befinden sich autologes Material (körpereigene Vene), alloplastisches Material (Polytetrafluorethylen, PTFE und Polyethylenterephthalat, PET) sowie xenogenes Material (bovine Prothesen) in Verwendung (8). Der Bypass mit autologer Vene (V. saphena magna oder parva) weist insbesondere im femoropoplitealen Bereich eine günstigere Langzeitoffenheit als Kunststoffprothesen auf und sollte daher bevorzugt werden (58, 59). Steht keine autologe Vene zur Verfügung, kann als Alternative auf Gefäßprothesen aus PTFE zurückgegriffen werden (60).

Die Studienlage zur Wirksamkeit von Prostanoiden (Aloprostadil, Iloprost) ist inkonsistent und es gibt keine eindeutigen Beweise für ihre Effektivität in Bezug auf Schmerzlinderung und eine verbesserte Abheilung von Ulzera (61). Dennoch kann bei Patienten im Stadium III und IV, für die eine arterielle Rekonstruktion nicht in Betracht kommt, ein Therapieversuch mit Prostanoiden für zwei bis vier Wochen erwogen werden (19, 62).

Zur Schmerzreduktion eignen sich Analgetika wie Paracetamol, Metamizol oder Opioide (17). Widersprüchliche Aussagen liefert die Literatur zur Anwendung der Spinal Cord Stimulation (SCS) bei fehlender Möglichkeit zur Revaskularisation und erschöpfter medikamentöser Schmerzlinderung. Zwar kann eine epidurale Rückenmarksstimulation den Erhalt der betroffenen Extremität verbessern, die Schmerzsymptomatik reduzieren sowie den Bedarf von Analgetika senken, jedoch besteht kein nachweisbarer signifikanter Effekt auf die

Ulkusheilung (63, 64). Ebenso wie bei der Therapie der CI ist auch bei der Behandlung der CLI der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern indiziert (53, 54).

Ischämische Läsionen erfordern ein strukturiertes Wundmanagement mit Verbesserung der Perfusion, Wundreinigung oder Débridement und Antibiotikagabe im Falle einer Infektion, feuchtem Wundmilieu sowie Druckentlastung (65). Ist eine Gefäßintervention nicht durchführbar oder der Zustand der Extremität verschlechtert sich trotz erfolgreicher Revaskularisation, ist eine Amputation angezeigt. Die Entscheidung zur Amputation und die Wahl deren Höhe sollten das Heilungspotential, Rehabilitation und die Rückkehr zur Lebensqualität berücksichtigen (18).

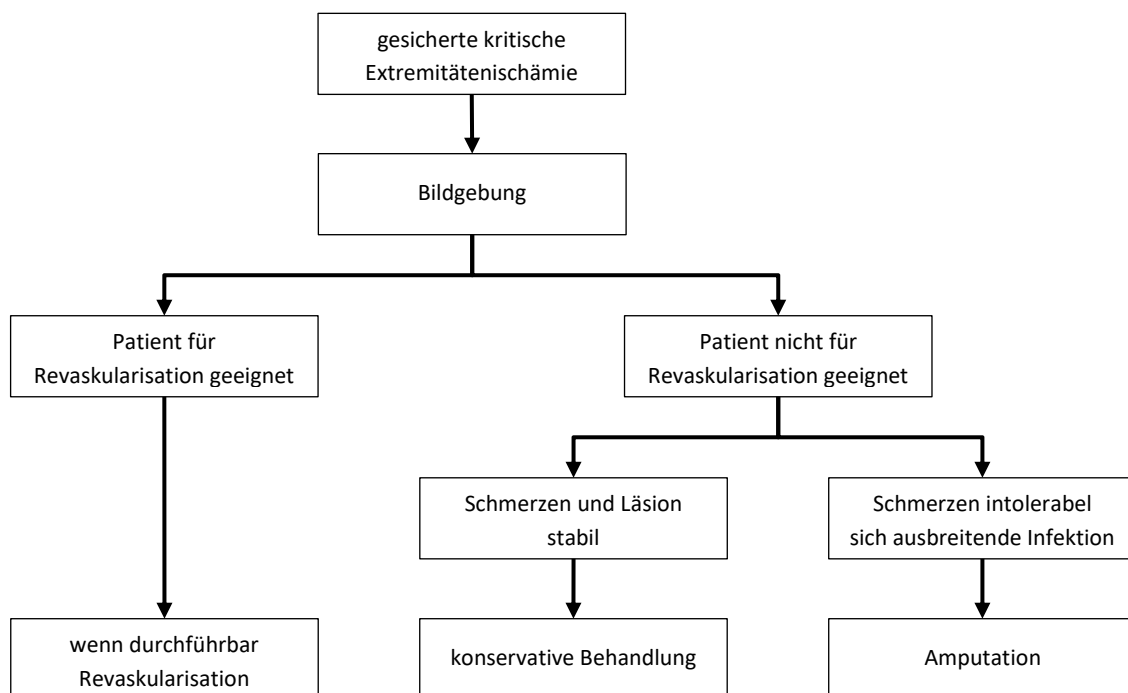


Abbildung 5: Algorithmus zur Therapie der CLI. Adaptiert nach Norgren et al. 2007 (18).

2.2 Stent-Konstruktionen

Zur Eröffnung von stenosierten Abschnitten des Gefäßsystems werden diese zum einen direkt ohne Vordilatation (primäres Stenting), zum anderen nach vorangegangener Ballonangioplastie (sekundäres Stenting oder bail-out Stenting) mit Gefäßstützen versorgt. Die Applikation am Läsionsort findet perkutan endoluminal mittels Katheterverfahren statt und hält nach Expansion des Stents auf seinen Nominaldurchmesser das Gefäßlumen entgegen die Rückstellkräfte der Gefäßwand offen (66).

Im Jahre 1964 beschrieben der Radiologe Charles Dotter und sein Assistent Melvin Judkins erstmalig die perkutane transluminale Behandlung von arteriosklerotischen Läsionen (67). Nur

wenige Jahre später beginnt Dotter mit der Entwicklung einer endoluminalen Gefäßstütze und stellt fest, dass ein offenes Design aus Edelstahl bezüglich der Offenheitsrate vorteilhafte Ergebnisse liefert (68). Die weiterführende Entwicklung der endovaskulären Verfahren ist vor allem dem Argentinier Julio Palmaz zu verdanken: Nachdem er 1978 an einem Vortrag von Andreas Grüntzig zu Ballonkathetern teilgenommen hatte, entwarf er mit seiner Arbeitsgruppe den ersten ballonexpandierbaren Stent, der 1987 in Freiburg erstmals in die Beckenarterien eingesetzt wurde (69). Mit dem WALLSTENT (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) kam zum ersten Mal ein selbstexpandierender Edelstahl-Stent aus einer Kobalt-Legierung (sogenanntes Elgiloy) verbreitet zum Einsatz (Abbildung 6) (17).

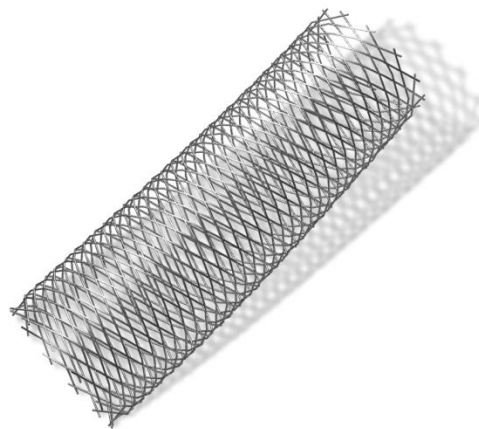


Abbildung 6: WALLSTENT Endoprosthese. Mit freundlicher Genehmigung der Boston Scientific Corporation. © 2017. Alle Rechte vorbehalten.

Er blieb bis zur standardmäßigen Verwendung der Nickel-Titan-Formgedächtnislegierung Nitinol konkurrenzlos, jedoch bietet diese, wie Charles Dotter und Andrew Cragg bereits 1983 unabhängig voneinander feststellten, einige Vorteile gegenüber den Edelstahl-Konstruktionen (siehe unten) (17, 70, 71).

Die Stents differenzieren sich nach wie vor in Material, Design und Implantationstechnik (69). Materialien für Stent-Konstruktionen müssen gute Korrosionseigenschaften und eine hohe Biokompatibilität aufweisen. Edelstahl, typischerweise 316L, ist der meistverwendete Werkstoff. Für bessere Röntgensichtbarkeit und Korrosionsbeständigkeit sind diverse Legierungen, unter anderem mit Kobalt, Tantal und Platin, in Verwendung (72). Formgedächtnislegierungen, wie die Nickel-Titan-Legierung Nitinol, zeigen über die konventionelle Elastizität hinausgehende pseudo-elastische Eigenschaften (Superelastizität) und erlauben dadurch hohe reversible Dehnungen. Zudem besitzt Nitinol ein temperaturabhängiges Formverhalten: Wird ein Nitinoldraht bei Raumtemperatur verformt, lässt er sich durch Erwärmen über die Transformationstemperatur wieder in seine ursprüngliche Form zurückführen (Memory-Effekt) (66, 73). In der Studie von Schlager et al.

2005 zum Vergleich des Edelstahl-Stents WALLSTENT (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) mit den Nitinol-Stents S.M.A.R.T. CONTROL (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA) und Dynalink/Absolute (Guidant Corporation, Indianapolis, IN, USA/Abbott Vascular Corporation, Santa Clara, CA, USA) zeigten letztere signifikant erniedrigte Re-Stenoseraten nach einem, zwei und drei Jahren bei dagegen erhöhten Frakturnraten (74).

Stentfrakturen können aufgrund von Materialermüdung durch mechanischen Stress oder infolge suboptimaler Einbringung des Stents auftreten (75). Speziell die femoropopliteale Strombahn stellt durch Kontraktion, Extension, Kompression, Torsion und Flexion des Gefäßes in Bewegung hohe Anforderungen an die mechanische Belastbarkeit von Implantaten (76). Welche Kräfte auf das femoropopliteale Gefäßsystem während unterschiedlich starker Beiflexion einwirken, untersuchten Poulson et al. an 14 Leichen mittels KM-verstärkter Dünnschicht-CT. In allen untersuchten Flexionswinkeln erfuhr die A. poplitea die größte axiale Kompression. Die Beugung in der femoropoplitealen Region war im Bereich des Hiatus adductorius und der A. poplitea im Stehen, Gehen, Sitzen und der Gärtnerposition signifikant höher als in den proximalen Anteilen der A. femoralis superficialis (AFS) (77). Ferner scheint die Häufigkeit der Frakturen mit steigender Stentlänge und einer Zunahme der Anzahl überlappender Stents in Zusammenhang zu stehen (17). Die S3-Leitlinie empfiehlt daher, der Implantation eines singulären Nitinol-Stents gegenüber mehreren überlappend implantierten Stents den Vorzug zu geben (6). Bisher bleibt jedoch umstritten, ob im Bereich der AFS auftretende Stentfrakturen auch zu erhöhten Re-Stenoseraten führen, wie 2005 in der FESTO-Studie postuliert wurde (78). Die beiden SIROCCO-Studien, sowie die ABSOLUTE-Studie, als auch die FAST-Studie zeigen hierfür keinen Zusammenhang (14, 16, 79, 80).

Als zentrale Eigenschaften eines Stents gelten die Radialkraft bei Expansion, die Biegesteifigkeit des Systems sowie die Röntgensichtbarkeit und beeinflussen dadurch direkt oder indirekt seine Gesamtoffenheitsrate. Die Radialkraft hält die Anlagerung des Stents an die Gefäßwand aufrecht und liefert die nötige Unterstützung zur Verhinderung einer unmittelbaren Okklusion durch elastische Rückstellkräfte (Recoil). Longitudinale Flexibilität ermöglicht es, gewundene Gefäßabschnitte optimal auszukleiden und ist insbesondere in Gefäßregionen mit vermehrter Bewegung entscheidend. Für eine exakte Platzierung am Läsionsort ist die Sichtbarkeit des Stents in der Fluoroskopie von großer Bedeutung. Weniger röntgenopake Materialien, wie Nitinol, werden daher oft für eine bessere Röntgensichtbarkeit mit Beschichtungen oder Markierungen versehen (8, 48). Von Trägersystemen werden vornehmlich gute Schiebbarkeit (Pushability), Führbarkeit (Trackability) und Passierbarkeit des Katheters über die zu behandelnde Läsion (Crossability) gefordert (75).

Gefäßtraumen, zu denen auch die Implantation von Stents zählt, fördern eine neointimale Hyperplasie. Dabei migrieren glatte Muskelzellen der Tunica media in die Intima und häufen

extrazelluläre Matrix an, die zu In-Stent Re-Stenosen führt. Als besonders wirksam gegen eine Intimahyperplasie stellte sich die Beschichtung der Stents mit pharmakologischen Wirkstoffen, wie Paclitaxel und Sirolimus, heraus. In der Stentangioplastie der Koronararterien finden neben den unbeschichteten Stents (Bare-Metal Stent, BMS) immer mehr Immunsuppressiva-beschichtete Stents (Drug-Eluting Stent, DES) ihre standardmäßige Anwendung (8, 48). Um festzustellen, ob ähnliche Resultate auch in der Peripherie mit DES zu erzielen sind, verglichen die SIROCCO I- und SIROCCO II-Studien die Langzeitergebnisse unbeschichteter Nitinol-Stents mit denen von Sirolimus-freisetzenden Nitinol-Stents. Nach 24 Monaten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Re-Stenoseraten (79, 80). Neuere Ergebnisse durch Dake et al. 2011 beschrieben allerdings eine verbesserte Offenheitsrate nach zwölf Monaten unter Verwendung eines DES mit Paclitaxel im Vergleich zur Standard Bare-Metal Ausführung des Stents (81). Diese Ergebnisse lassen auf zukünftige Verbesserungen der DES bezüglich des Endpunkts Offenheitsrate hoffen. Ein weiterer Ansatz, um Fremdkörperreaktionen durch die Interaktion von Stent und Gefäßwand langfristig abzuschwächen, sind resorbierbare Stents. Abbaubare Materialien auf Biopolymer- oder Metallbasis, wie Polylactid und Magnesium-Legierungen, bieten Unterstützung für die Dauer des Heilungsprozesses, bis das Gerüst sich allmählich auflöst und die native Gefäßintegrität wiederhergestellt ist. Obwohl es verschiedene Studien zu resorbierbaren Polylactid-Gefäßstützen in den Koronararterien gibt, liegen bis dato kaum Daten für die untere Extremität vor (48, 82, 83).

Durch endovaskuläre Eingriffe entstehen vielfach Endothelschädigungen, denen eine subintimale Freisetzung von gerinnungsaktivierenden Faktoren folgt, wodurch letztlich die Thrombogenität der Gefäßwand erhöht wird. Eine verzögerte Endothelialisierung des Stents bei unzureichender Einbettung in die Gefäßwand kann diese Thrombosierung zusätzlich begünstigen (49, 69). Um erneuten Verschlüssen vorzubeugen empfiehlt es sich daher, postinterventionell eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS 100 mg/d lebenslang, Clopidogrel 75 mg/d für 4–12 Wochen) vorzunehmen (6, 8).

Die Designs heben sich je nach Rohmaterialform, Herstellungsart und Geometrie voneinander ab. Spiralen, die aus einem einzigen Draht gefertigt werden, fanden als einfachste Form des Stents schon 1983 durch Charles Dotter und Andrew Cragg ihre Anwendung (70, 71). Später wurden mehrere Drähte zu Metallgittern geflochten oder gestrickt. Da die Kreuzungsstellen der Drahtfilamente den Wanddurchmesser des Stents erhöhen, wurden vermehrt tubulär gebogene Bleche genutzt. Ihr Maschenwerk wurde danach entweder fotochemisch geätzt oder durch Funkenerodieren, Wasserstrahlschneiden oder mittels Lasertechnik ausgeschnitten. Seit Mitte der 90er Jahre wird die Mehrheit der Stents aus nahtfreien Zylindern lasergeschnitten, wodurch sie dank ihrer niedrigeren Wanddicke eine einfachere Applikation erlauben (69, 72).

Im Wesentlichen werden zwei geometrische Konfigurationen angewendet, die sich in der Zellengröße voneinander unterscheiden: Das closed-cell Design und das open-cell Design. Sind aneinandergrenzende Ringsegmente an jeder möglichen Verbindungsstelle aneinander befestigt, spricht man klassischerweise von einem closed-cell Design (Abbildung 7, A). Meist werden flexible Brückenverbindungen ergänzt, um mehr Beweglichkeit zwischen den Ringen zu ermöglichen (Abbildung 7, C) (84). Ein closed-cell Aufbau der Zellen liefert gute Stabilität und verhindert den Prolaps frakturierter arteriosklerotischer Plaques in das Gefäßlumen (48). Werden einige der Verbindungselemente entfernt und die Streben sind nicht entlang des gesamten Stents miteinander verbunden, liegt typischerweise ein open-cell Design vor (Abbildung 7, D) (84). Dadurch ist der Stent zum einen flexibel und passt sich gewundener Gefäßanatomie besser an, zum anderen gewinnt er zusätzlich an Komfort. Da open-cell Stents mehr Gefäßwand zwischen den Streben exponieren, entstehen häufiger distale Embolisierungen durch Plaque-Trümmer (48). Gegenüber dem bevorzugten peak-to-peak Aufbau der closed-cell Stents (Abbildung 7, B), können die Streben nebeneinanderliegender Ringsegmente von open-cell Designs peak-to-valley oder midstrut miteinander verknüpft sein (Abbildung 7, E und F) (72).

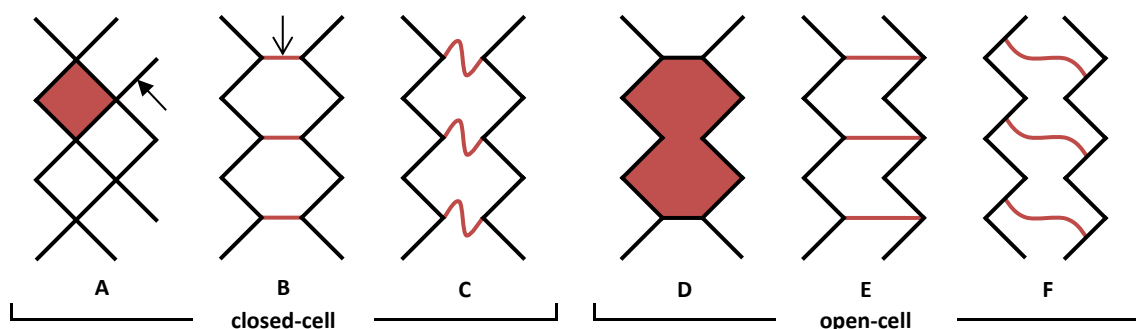


Abbildung 7: Gängigste geometrische Aufbauformen nach Expansion des Stents. Die horizontale Richtung in der Zeichnung entspricht der axialen Richtung des Stents. Die rote Fläche stellt eine Zelle dar.

- A Basistyp closed-cell
- B nonflex-connectors, peak-to-peak
- C flex-connectors, peak-to-peak
- D Basistyp open-cell
- E nonflex-connectors, peak-to-valley
- F nonflex midstrut connector
- Stentstrebe
- Brückenverbindung

Die Auswahl des passenden Stent-Designs obliegt dem Interventionalisten und richtet sich immer nach Beschaffenheit und Lokalisation der Läsion.

Implantationstechnisch stehen ballonexpandierbare und selbstexpandierende Stents zur Verfügung. Ballonexpandierbare Stents sind entweder bereits auf einem Ballonkatheter vormontiert oder werden auf einem herkömmlichen Ballon befestigt (8). Die Implantation des Stents erfolgt analog zur Ballonangioplastie durch kontrollierte Insufflation des Ballons auf seinen Nominaldruck, der durch ein Manometer überprüft wird (69). Die Entfaltung muss von

beiden Enden parallel geschehen, ansonsten besteht die Gefahr einer Dislokation des Stents. Der geplante Zieldruck sollte innerhalb von 10–20 Sekunden erreicht und anschließend für 20–30 Sekunden gehalten werden (5). Durch nachträgliche PTA mit einem größeren Ballon kann bei Bedarf der definitive Durchmesser des Stents vergrößert werden (69). Ballonexpandierbare Stents zeigen nur eine geringe Verkürzung nach Expansion und ermöglichen somit eine exakte Platzierbarkeit am Läsionsort. Da es sich meistens um aus zylindrischen Röhren geschnittene Designs handelt, besitzen sie eine hohe Radialkraft, büßen aber an Flexibilität ein, womit eine Anwendung in Gefäßregionen mit Kalibersprung erschwert wird (8, 69). Um ein Abrutschen des Stents vom Ballon zu verhindern, kann der Stent über eine Einführungsschleuse appliziert werden (8).

Selbstexpandierende Stents sind aufgrund hoher Flexibilität unempfindlich gegenüber der äußeren Kompression von oberflächlichen Blutgefäßen und werden hauptsächlich in die Karotis-Bifurkation, Becken- und Oberschenkelarterien eingesetzt (7, 49). Verwendet werden sowohl mechanisch selbstexpandierende, wie der WALLSTENT (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA), als auch thermoabhängige Nitinol-Stents (69). Sie sind auf Applikationssystemen im komprimierten Zustand befestigt und werden von einer schützenden Hülle umgeben. Nach Positionierung wird der Stent durch den Rückzug der Katheterhülle freigesetzt und er entfaltet sich selbstständig auf seinen vordefinierten Durchmesser (5, 49). Infolge der Selbstexpansion verkürzt sich der Stent abhängig vom jeweiligen Modell und erschwert so eine genaue Platzierung. Im Gegensatz zu den ballonexpandierbaren Stents lässt der selbstexpandierende Stent nach partieller Entfaltung über Rückzug in die Katheterhülle jedoch eine Repositionierung zu (8, 49). Die Veränderung des Durchmessers durch Nachdilatation mit einem größeren Ballon ist hingegen nicht möglich, sodass ein Oversizing des Stents empfohlen wird (48, 69). Tabelle 4 fasst die Vorzüge und Nachteile beider Implantationsarten zusammen.

Eigenschaft	Ballonexpandierbar	Selbstexpandierend
Radialkraft	hoch	gering
Flexibilität	gering	hoch
Röntgensichtbarkeit	hoch	variabel
Platzierung	präzise	ungenau
Verkürzung beim Freisetzen	nein	ja
Nachdilatation möglich	ja	nein
Läsionen mit variablem Durchmesser	nein	ja
Einführungsschleuse	ja	nein
Oversizing	nein	ja

Tabelle 4: Verschiedene Charakteristika ballonexpandierbarer und selbstexpandierender Stents. Adaptiert nach Rutherford's Vascular Surgery 2014 (48).

Unter Stentgrafts oder gecoverten Stents versteht man dichte Gefäßprothesen, die mit einem Textil ausgekleidet oder ummantelt werden. Dazu werden sowohl ballonexpandierbare, als

auch selbstexpandierende Metallgerüste aus Edelstahl oder Nitinol mit einer porösen Umhüllung aus alloplastischem Bypassmaterial (PTFE, PET, Polyurethan (PU)) überzogen (7, 48, 69). Eine Überwucherung des Stents durch Intimahyperplasie wird somit verhindert (5, 7). Ihre Anwendung finden sie hauptsächlich bei renalen, aortalen und subklavialen Läsionen, sofern Aneurysmata, Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln oder Gefäßperforationen bestehen (48, 49). Um das „Überstenten“ von Gefäßabgängen oder Verzweigungsstellen zu unterbinden, können gefensterte oder gebranchte Endoprothesen benutzt werden (5, 48).

2.3 Bedeutung der endovaskulären Intervention

Die Bedeutung und Anzahl endovaskulär durchgeführter Interventionen steigt an, denn das Patientenkollektiv wird zunehmend älter und multimorbider und erschwert dadurch operative Eingriffe in Allgemeinanästhesie. Dazu stellt die neue S3-Leitlinie fest: „Aufgrund der Überalterung der Gesellschaft und der steigenden Zahl von Diabetikern nimmt die Zahl der Patienten mit pAVK kontinuierlich zu. Das gefäßmedizinische Arbeitspensum wird bis 2020 um mehr als 40% steigen.“ (6).

Sowohl die ständige Weiterentwicklung der Interventionstechnik und des hierfür benutzten Materials, als auch die wachsende Erfahrung des Interventionalisten bewirken einen Wandel weg von den offen chirurgischen hin zu den endovaskulären Therapien (8). Der technische und klinische Erfolg der PTA bei Stenosen in der femoropoplitealen Gefäßprovinz liegt in der Metaanalyse von Muradin et al. 2001 bei 98–100% (Standardfehler 1%) (85). Bei iliakalen Läsionen zeigte sich ein prozeduraler Erfolg der PTA von mehr als 90% (86). Zudem sind die periinterventionelle Mortalität und Morbidität im Vergleich zur perioperativen signifikant niedriger (18). So werden heute Eingriffe interventionell durchgeführt, die früher entweder nicht erfolgsversprechend waren oder primär offen gefäßchirurgisch behandelt wurden (5).

Der Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) bewertet in seinen beiden Dokumenten die arteriosklerotischen Läsionen verschiedener Gefäßregionen anhand ihres morphologischen Komplexitätsgrades (Art, Länge und Lokalisation der Läsion, sowie Stenose- oder Okklusionsgrad) und verbindet diese mit Therapieempfehlungen. Tabelle 5 gibt exemplarisch die Einteilung femoropoplitealer Läsionen wieder (5, 8).

Läsionstyp	Kriterien
A	singuläre Stenose ≤ 10 cm Länge
	singuläre Okklusion ≤ 5 cm Länge
B	mehrere Läsionen (Stenosen oder Okklusionen), alle ≤ 5 cm
	singuläre Stenose oder Okklusion ≤ 15 cm ohne Beteiligung des infragenualen Anteils der A. poplitea
	singuläre oder multiple Läsionen in Abwesenheit von kontinuierlichen tibialen Gefäßen zur Verbesserung des Einstromes für einen distalen Bypass
	massiv verkalkte Okklusion ≤ 5 cm Länge
C	singuläre Stenose der A. poplitea
	mehrere Stenosen oder Okklusionen mit insgesamt > 15 cm Gefäßbefall, mit oder ohne schwere Verkalkung
D	rezidivierende Stenosen, die eine Behandlung nach zwei endovaskulären Interventionen benötigen
	chronische totale Okklusion der A. femoralis communis (AFC) oder A. femoralis superficialis > 20 cm mit Befall der A. poplitea
	chronische totale Okklusion der A. poplitea und der proximalen Trifurkation

Tabelle 5: TASC-II-Klassifikation femoropoplitealer Läsionen. Adaptiert nach Norgren et al. 2007 (18).

Dabei werden die Behandlungsempfehlungen femoropoplitealer Läsionen je nach Typ wie folgt gestellt:

- Typ A: Endovaskuläre Intervention ist Therapie der Wahl.
- Typ B: Überwiegend endovaskuläre Intervention bei Niedrigrisikopatienten.
- Typ C: Überwiegend chirurgische Intervention bei Niedrigrisikopatienten.
- Typ D: Chirurgische Intervention ist Therapie der Wahl (18).

Zu beachten ist, dass die Evidenzlage für Läsionen vom Typ B und C schwach ist und hier Studien von Nöten sind (8). Die Klinik des Patienten, welche neben der technischen Durchführbarkeit ein entscheidendes Kriterium bei der Behandlung darstellt, fließt nicht in die TASC-Empfehlungen zur Entscheidungsfindung zwischen endovaskulärer oder chirurgischer Therapie mit ein (5). Die Indikationen des TASC sollten daher nicht als kategorisch ausgelegt werden. Für eine individuell optimale Behandlungsstrategie sind, abgesehen von der Morphologie der zugrundeliegenden Läsion, das Risikoprofil des Patienten, der Grad der Lebensbeeinträchtigung sowie der Krankheitsverlauf sorgfältig gegen das Eingriffsrisiko abzuwägen (8).

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Angiologen, Gefäßchirurgen und Radiologen ist eine Kombination von interventionellen und operativen Maßnahmen in Hybrideingriffen möglich (8). Mehretagenverschlüsse bei pAVK bedürfen komplexer Therapiestrategien mit Einfluss- und Ausflussrekonstruktion, um bei den Patienten eine klinische Verbesserung zu schaffen. Aufgrund der Assoziation mit Komorbiditäten besitzen Gefäßpatienten ein hohes perioperatives Risiko und sind oft für Bypass-Operationen ungeeignet (87).

Die häufigste Hybridprozedur kombiniert eine Femoralis-Desobliteration mit Angioplastie des Zustroms, des Abstroms oder beidem (6). Dosluoglu et al. 2010 konnten in einer der wenigen

dazu vorhandenen Studien zeigen, dass die Offenheitsraten bei Mehretagen-Revaskularisation in allen vier Gruppen (einfache Hybridprozedur, komplexe Hybridprozedur, endovaskuläre Revaskularisation, offene Revaskularisation) annähernd gleich sind. Die sekundäre Offenheit ist vergleichbar mit derer rein endovaskulärer Ergebnisse und betrug für einfache Prozeduren 96% nach einem Jahr sowie 84% nach drei Jahren, für komplexe Prozeduren 100% nach einem Jahr sowie 89% nach drei Jahren. Trotz eines limb salvage von rund 80%, waren in der Hybridgruppe eine höhere Morbidität und Mortalität feststellbar, die sich aber vor allem in der Behandlung von Hochrisikopatienten begründet (88).

3 ZIELSETZUNG

An Stent-Konstruktionen im femoropoplitealen Bereich werden hohe Anforderungen gestellt (vgl. Abschnitt 2.2). Mechanischer Stress und endotheliale Prozesse können vorzeitige Materialermüdung oder Re-Stenosen hervorrufen und eine erneute Intervention nach sich ziehen. Gegenwärtig ist ein umfangreiches Spektrum an Stent-Konstruktionen erhältlich, wodurch sich die Auswahl eines passenden Stents für die jeweilige individuelle Anforderung oft erschwert.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wertigkeit des Smart Flex-Stents bei der Therapie arteriosklerotischer pAVK in der femoropoplitealen Gefäßregion im Vergleich zu bisher verwendeten Stent-Designs. Ziel ist die Klärung der Frage, ob der Smart Flex gemessen an drei weiteren gebräuchlichen selbstexpandierenden Nitinol-Stents eine geeignete Alternative mit zumindest gleicher Offenheitsrate darstellt. Als Arbeitshypothese wird von einer Noninferiorität des Smart Flex im Vergleich zu den anderen Stent-Designs ausgegangen. Neben der Offenheitsrate, die näherungsweise anhand der target lesion revascularization (TLR) innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten bestimmt wird, spielen die Bewertung aufgetretener Komplikationen und die Fragestellung nach dem Einfluss der Kovariablen auf die TLR eine zentrale Rolle.

Zahlreiche klinische Studien vergleichen die Offenheitsraten von Ballonangioplastie mit Stenting in der femoropoplitealen Gefäßregion (14–16, 89, 90). Abhandlungen, die selbstexpandierende Nitinol-Stents unterschiedlicher Designs miteinander vergleichen und die Auswirkung ihrer mechanischen Eigenschaften auf die Offenheitsrate untersuchen, sind hingegen selten (91–93). Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen dazu beitragen, die konkrete Auswahl eines Stents für die femoropopliteale Revaskularisation arteriosklerotischer Gefäße zu erleichtern und die Tauglichkeit des Smart Flex in dieser Hinsicht zu prüfen.

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 Datenerhebung

4.1.1 Studienkollektiv

Für den Gruppenaufbau dieser retrospektiven nicht-kommerziellen Studie wurden alle endovaskulär therapierten Patienten der Klinik und Poliklinik für Radiologie (bis 06/2017 Institut für klinische Radiologie) der Ludwig-Maximilians-Universität München, die im Zeitraum von September 2006 bis September 2016 am Standort Innenstadt die Implantation eines von vier verschiedenen Stent-Designs erfuhren, ausgewählt.

Alle Patienten, denen anhand gegebener Indikation, Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.1.2 bis 4.1.4) ein S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA) eingesetzt wurde, sind Teil der Hauptgruppe dieses Studienkollektives. Die Datensätze der Vergleichsgruppe, bestehend aus den drei Stent-Typen Supera Peripheral Stent System (Abbott Vascular Corporation, Santa Clara, CA, USA), sinus-Repo-Visual 6F (OptiMed, Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Deutschland) und Astron Pulsar (Biotronik SE & Co. KG, Berlin, Deutschland) stammen aus einer anderen Studie, die unabhängig von dieser Abhandlung durchgeführt wurde. Daher umfasst die Schnittmenge nicht alle Daten beider Arbeiten, sondern beschränkt sich auf bestimmte Hauptinteressenspunkte in beiden Gruppen.

Von den insgesamt 171 Patienten in der Hauptgruppe wurden 22 exkludiert, da sie die Einschlusskriterien (siehe 4.1.3) nicht erfüllen konnten. Zusammen mit den 225 Patienten der Vergleichsgruppe umfasste die initial zur Analyse eingereichte Kohorte 374 Patienten. Nachdem vor der weiterführenden Auswertung alle Patienten mit fehlenden Parametern ausgenommen wurden, befanden sich 96 Patienten im Originaldatensatz der Hauptgruppe und 169 Patienten im Originaldatensatz der Vergleichsgruppe.

4.1.2 Indikation

Die Heilanzeigen für einen angioplastischen Eingriff wurde patientenbezogen in einer interdisziplinären Sitzung der Abteilungen Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie gestellt. Zur Entscheidungsfindung zwischen offener oder endovaskulärer Versorgung des Patienten wurden hierzu die TASC-Therapieempfehlungen, wie in Abschnitt 2.3 erläutert, herangezogen.

In den Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie zur invasiven Behandlung einer pAVK im femoropoplitealen Segment kommt dem Stenting zunehmend mehr Bedeutung zu. Teilten in

der früheren Fassung von 2009 die Fachgesellschaften noch die Ansicht, Reststenosen > 30% oder flusslimitierende Dissektionen seien hauptsächlich Indikation für die Einbringung eines Stents, so haben sich die Meinungen dazu in der neuen Version weitestgehend geändert (6, 94, 95). Der Metaanalyse zahlreicher Vergleichsstudien in der aktuellen Fassung der S3-Leitlinie zufolge, bietet das primäre Stenting femoropoplitealer Läsionen im Vergleich zur sekundären Stent-Implantation

- bei kurzstreckigen Läsionen (< 5 cm) im mittelfristigen Verlauf bis ein Jahr weder einen morphologischen noch einen klinischen Vorteil.
- bei mittelstreckigen Läsionen (6.4–7.5 cm) im mittel- und langfristigen Verlauf von ein bis drei Jahren sowohl einen morphologischen als auch einen klinischen Vorteil.
- bei langstreckigen Läsionen (12–13 cm) nach ein und zwei Jahren ebenfalls einen morphologischen und klinischen Vorteil.

Daher sollte, entsprechend der S3-Leitlinie, bei mittel- und langstreckigen Läsionen der femoropoplitealen Strombahn der primären Stentangioplastie der Vorzug gegeben werden (6).

4.1.3 Einschlusskriterien

Die Hauptgruppe wurde aus allen konsekutiv therapierten Patienten mit einer pAVK im Stadium II oder höher, die im Zeitraum von Juni 2013 bis September 2016 nach vorangegangener PTA aufgrund flusswirksamer Dissektion, Residualstenose > 30% oder sofortigem elastischen Recoil der Arterie einen Smart Flex-Stent erhielten, zusammengestellt. Dabei waren lediglich Revaskularisationen im femoropoplitealen Bereich, also nach Abgang der A. femoralis profunda (AFP) knapp unter dem Leistenband bis zur Bifurkation der A. poplitea in die Unterschenkelarterien, für diese Arbeit von Interesse.

4.1.4 Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die einer Revaskularisation mit dem Smart Flex-Stent andernorts als in der femoropoplitealen Strombahn (z.B. A. iliaca externa, venöse Gefäßbahn, Shunts) unterzogen wurden, wurden aus dem Patientenkollektiv exkludiert. Ausschlüsse, die anlässlich fehlender Daten für spätere Auswertungen erfolgten, werden im jeweiligen Abschnitt zur Datenanalyse dargelegt.

4.1.5 Verwendete Stent-Designs

Aus der Vielzahl der verfügbaren Designs wurden in der Arbeit vier verschiedene Stent-Typen eingesetzt. Im Folgenden werden die Konstruktionseigenschaften der implantierten Stents näher erörtert.

Bei dem S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA) (Abbildung 8), im weiteren Verlauf als „Smart Flex“ bezeichnet, handelt es sich um einen selbstexpandierenden Nitinol-Stent, der per Laser aus einer Nitinol-Röhre geschnitten wird. Er besitzt ein closed-cell Design mit helikalen Stentstreben, die über ebenfalls helikal verlaufende, flexible Brückenelemente miteinander verbunden sind. Das Design bietet sowohl eine hohe Flexibilität, als auch eine gute Resistenz gegen äußere Kompression und verhindert das schuppenartige Aufstellen von Stentsegmenten (Fishscaling) bei der Passage arterieller Biegungen. Röntgenopake Tantal-Markierungen proximal und distal ermöglichen eine gute Sichtbarkeit in der Fluoroskopie. Der Stent benötigt zur Applikation mindestens eine 6 French (F) Einführschleuse und ist von 5–8 mm Durchmesser in den Längen 30–200 mm erhältlich (96).



Abbildung 8: S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA).

Das Supera Peripheral Stent System (Abbott Vascular Corporation, Santa Clara, CA, USA) (Abbildung 9), nachfolgend „Supera“ genannt, ist ein closed-end selbstexpandierendes Stent-System aus sechs helikal verflochtenen Nitinol-Drähten. Es weist eine hohe Resistenz gegen Kompression auf und eignet sich daher gut für den Einsatz in stark verkalkten Läsionen. Der Stent besitzt keine röntgendichten Markierungen und ist gemäß der Herstellerangabe nach begonnener Entfaltung nicht mehr repositionierbar. Im Gegensatz zu den anderen Stent-Typen wird der er nicht durch den Rückzug einer Schutzhülse in der Läsion freigesetzt, sondern durch Herausschieben des Stents aus dem Kathetersystem expandiert. Wie der Smart Flex, erfordert der Supera mindestens eine 6 F Einführschleuse und ist gemäß der Gebrauchsanweisung in den Durchmessern von 4.5–6.5 mm mit Längen von 20–150 mm verfügbar. Laut der prospektiven multizentrischen SUPERB-Studie wies der Supera nach einem Jahr keine Frakturen, eine Offenheitsrate von 86.3% und die Abwesenheit einer TLR von 88.9% auf (13, 97).



Abbildung 9: Supera Peripheral Stent System. Mit freundlicher Genehmigung der Abbott Vascular Corporation. © 2017. Alle Rechte vorbehalten.

Der sinus-Repo-Visual 6F (OptiMed, Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Deutschland) (Abbildung 10), fortan als „Sinus Repo“ geführt, ist ebenfalls ein selbstexpandierender Nitinol-Stent mit einem closed-cell Aufbau ohne Filamentlötstellen. Er verfügt über abgerundete, atraumatische Endstreben sowie röntgensichtbare Tantal-Markierungen am proximalen und distalen Ende und ist vollständig repositionierbar. Auch der Sinus Repo verlangt bei der Anwendung nach mindestens einer 6 F Einführschleuse und ist von 6–14 mm Durchmesser in den Längen von 30–100 mm erhältlich (98).

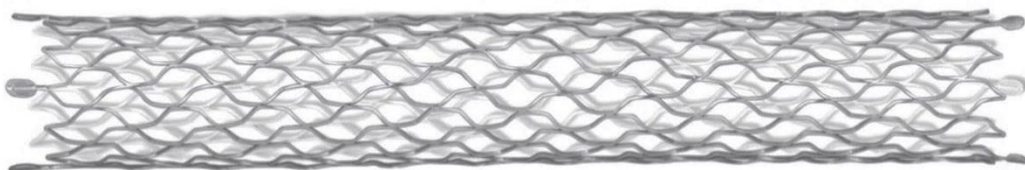


Abbildung 10: sinus-Repo-Visual 6F Stent. Mit freundlicher Genehmigung der OptiMed GmbH. © 2017. Alle Rechte vorbehalten.

Der Astron Pulsar (Biotronik SE & Co. KG, Berlin, Deutschland) (Abbildung 11) ist ein selbstexpandierendes Stent-System und wird, wie der Smart Flex, aus einem Nitinol-Zylinder lasergeschnitten. Sein open-cell Design mit peak-to-valley Verbindungen sorgt für multidirektionale Flexibilität und beugt Fishscaling vor. Neben röntgendichten Gold-Markierungen besitzt der Astron Pulsar eine Beschichtung mit amorphem Siliziumkarbid,

welche die Ionenfreisetzung aus der Metalloberfläche reduzieren soll. Er bedarf mindestens einer 4 F Einführschleuse und ist gemäß der Gebrauchsanweisung in den Durchmessern von 4–7 mm mit Längen von 20–80 mm zugänglich. Den Herstellerangaben zufolge verfügt der Stent über eine optimale Chronic Outward Force: Sie hält das Gefäß mit geringer Kraft offen und vermindert so die neointimale Hyperplasie (99–101). In der 4-EVER-Studie erzielte er eine primäre Offenheitsrate von 85.2% nach 12 Monaten (102).

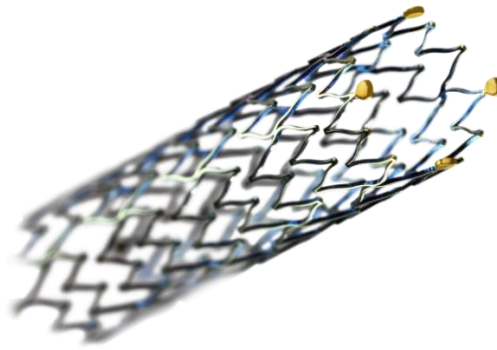


Abbildung 11: Astron Pulsar Stent. Mit freundlicher Genehmigung der Biotronik SE & Co. KG. © 2017. Alle Rechte vorbehalten.

4.1.6 Erfasste Parameter

Mithilfe der Befundtextsuche im Radiologie-Informationssystem (RIS; syngo Workflow, Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Deutschland) nach den Begriffen „SMART flex“ sowie „SMARTflex“ konnten jene Patienten erfasst werden, die im angegebenen Zeitraum einem interventionellen Eingriff mit Implantation eines Smart Flex-Stent zugeführt wurden. Andere Schreibweisen lieferten keine weiteren Suchergebnisse. Zugunsten besserer Übersichtlichkeit wurde nachfolgend eine Tabellenkalkulation angelegt und sämtliche Daten der intervenierten Patienten in diese importiert.

Aus dem PACS wurden anschließend die zugehörigen Angiographie-Bilder aufgerufen und einzeln gesichtet. Folgende Parameter wurden in den entsprechenden DSA-Serien vermessen oder abgelesen und zu jeder Beobachtung notiert. Zwecks Übersichtlichkeit dieser Arbeit wird das Hauptaugenmerk bei den beurteilten Parametern auf die Hauptgruppe gelegt:

Vor der Revaskularisation

- Lokalisation der Läsion (femoral, femoropopliteal, popliteal)
- Länge der Läsion
- Gefäßdurchmesser
- Gefäßverlauf (gerade, torquiert)
- Kalzifikation der Läsion (keine, moderat, stark)

- Anzahl der Abstromgefäße

Nach der Revaskularisation

- Stichrichtung (antegrad, retrograd)
- Anzahl der Stents
- größter Stentdurchmesser
- Länge der Stentstrecke
- Gesamtstentstrecke
- Mitbehandlung des Abstroms

Interventionsbezogene Daten konnten aus der klinikinternen elektronischen Patientenakte sowie aus dem Protokollbuch des medizinisch-technischen Assistenten der Radiologie gesammelt werden:

- Geschlecht
- Alter des Patienten
- intervenierte Seite
- pAVK-Stadium nach Fontaine
- Diabetes mellitus, Insulintherapie
- arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- Raucherstatus (Nikotin-Usus, aktueller Raucher, Ex-Raucher, Pack Years)
- orale Antikoagulation des Patienten
- Größe, Gewicht, BMI
- ABI prä- und postinterventionell
- Untersuchungsdatum
- Schleusengröße
- Ballongröße (größter verwendeter Durchmesser)
- technischer Erfolg

Weiterhin bestand über die elektronische Patientenakte neben den OP-Berichten auch Zugriff auf Entlassungsberichte und angiologische Nachuntersuchungen:

- Nachbehandlung mit ASS
- Nachbehandlung mit Clopidogrel
- Dauer der Clopidogrel-Verabreichung
- Komplikation jeweils mit Art und Behandlungspflicht
- Re-Stenose nach Tagen oder Monaten
- TLR nach Tagen oder Monaten
- target vessel revascularization (TVR) nach Tagen oder Monaten

- target extremity revascularization (TER) nach Tagen oder Monaten
- Ereignisdatum
- Tage bis Ereignis
- Follow-Up

Alle gesammelten Daten wurden in die Tabellenkalkulation übertragen. Später wurde der Fokus bei den Risikofaktoren auf in beiden Gruppen kongruierende Einflussgrößen gelegt (vgl. Abschnitt 4.2):

- Geschlecht
- Diabetes mellitus
- arterielle Hypertonie
- Dyslipidämie
- Lokalisation der Läsion
- Kalzifikation der Läsion
- Länge der Läsion

4.1.7 Allgemeine Eingriffsbeschreibung

Voraussetzung vor jedem Eingriff ist ein ausführliches Aufklärungsgespräch über die Notwendigkeit sowie über mögliche Risiken und Komplikationen der Intervention und der KM-Verabreichung. Die Einwilligung des Patienten wurde in der unterzeichneten Einverständniserklärung dokumentiert. Zur Zugangsvorbereitung wurde nach Rasur, Desinfektion sowie sterilem Abdecken des betreffenden Hautareals eine Lokalanästhesie mit Scandicain 1% Injektionslösung (Mepivacain, PUREN Pharma GmbH & Co. KG München-Riem, Deutschland) vorgenommen.

Die Punktion der AFC erfolgte immer nach vorheriger manueller Palpation in Seldinger-Technik mit Doppelwandpunktion unter Verwendung einer Hohnadel (Pflugbeilnadel 66 mm, 18 G, Peter Pflugbeil GmbH, Medizinische Instrumente, Zorneding, Deutschland). Lag die Läsion mindestens 10 cm unterhalb der Femoralisbifurkation, so wurde die Punktion antegrad durchgeführt, bei leistenbandnahen Läsionen wurde sie retrograd mit Crossover-Technik ausgeführt. Anschließend folgte die Einlage eines Führungsdrahtes mit 0.035" Durchmesser, hydrophiler Gleitbeschichtung und J-förmig gebogener Spitze in das Gefäßsystem. Die Länge des Führungsdrahtes betrug bei antegrader Punktion 180 cm, bei retrograder Punktion 260 cm (Radiofocus 180 cm bzw. 260 cm, Terumo Corporation, Tokyo, Japan). Nach Entfernung der Hohnadel wurde dann mehrheitlich über den im Gefäß liegenden Draht eine 6 F Schleuse mit koaxialem Dilatator, Hämostaseventil und Sideport inklusive Zwei-Wege-Hahn eingesetzt. Dazu wurde für antegrade Eingriffe die Radifocus Introducer II Gefäßschleuse mit 11 cm Länge

(Terumo Corporation, Tokyo, Japan), für retrograde Interventionen die Destination Gefäßschleuse mit 45 cm Länge (Terumo Corporation, Tokyo, Japan) genutzt. Wurde ein Katheter zur Stabilisierung des Drahtes bei der Passage der Läsion verwendet, so griff man auf den Supportkatheter TrailBlazer 5 F mit konischer, röntgendichter Spitze in 90 cm Länge zurück (Medtronic plc, Dublin, Irland). Für die uniplanare DSA (Siemens Axiom Artis MP, Siemens Healthineers GmbH, Erlangen, Deutschland) wurde je nach Schwierigkeit 80–120 ml nicht-ionisches, wasserlösliches KM (Imeron 300, Iomeprol 300 mg/ml, Bracco Imaging Deutschland GmbH Konstanz, Deutschland) mit Natriumchlorid-Lösung verdünnt, eingesetzt.

Einer erfolgreichen Sondierung der Stenose schlossen sich die Vordilatation der Läsion in PTA-Technik ohne Manometer sowie die Implantation eines der vier Stent-Typen und die Nachdilatation mit einem dem Durchmesser des Referenzgefäßes entsprechenden Ballon an. Die benötigte Größe des zu verwendenden Stents wurde durch den Interventionalisten erfahrungsgemäß mittels Eyeballing bestimmt. Während der Intervention erhielten alle Patienten einen i.a. Heparin-Einmalbolus von 5000 I.E., bei einer Interventionsdauer von über 2 ½ Stunden wurden weitere 2500 I.E. appliziert. Eine Kontrolle der Activated Clotting Time (ACT) erfolgte unterdessen nicht. Nach erfolgreicher Rekanalisation wurde zur Kontrolle des Abstroms der Run-off unterhalb der behandelten Läsion dargestellt.

Abschließend wurde sämtliches Kathetermaterial entfernt und die Punktionsstelle für etwa 15 Minuten bis zum Erreichen einer sicheren Hämostase manuell komprimiert. Danach wurde für 24 Stunden ein Druckverband angelegt und der Patient für sechs Stunden immobilisiert. Im Falle der Verwendung eines arteriellen Verschlusssystems (FISH Vascular Closure Device, Morris Innovative Incorporated, Bloomington, IN, USA), wurde auf den Druckverband verzichtet und stattdessen ein Sandsack zur Kompression der Zugangsstelle aufgelegt sowie zwei Stunden Bettruhe angeordnet. Um punktionsbedingte Komplikationen frühzeitig zu erkennen und diese auszuschließen, wurde bei den Patienten in dieser Arbeit am ersten postinterventionellen Tag eine Sonographie der Punktionsstelle vorgenommen.

4.1.8 Medikamentöse Vor- und Nachbehandlung

Eine bestehende Gerinnungshemmung mit oralen Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) wurde vor dem geplanten Interventionstermin abgesetzt und durch s.c. Injektionen mit einem niedermolekularen Heparin überbrückt (sogenanntes Bridging). Bei Diabetikern unter Behandlung mit dem oralen Antidiabetikum Metformin und einer eingeschränkten GFR < 60 ml/min/(1.73 m²) wurde dieses jeweils zwei Tage vor und nach dem Eingriff aufgrund des Risikos zur Entwicklung einer Laktatazidose pausiert und auf eine Insulintherapie umgestellt. In den meisten Fällen wurde bereits vor dem Eingriff eine Dauermedikation mit ASS von 100 mg/d begonnen, ansonsten erhielt der Patient eine einmalige i.v. Injektion von 500 mg

ASS. Als postinterventionelle Verlaufsmedikation wurde ASS mit 100 mg/d lebenslang beibehalten. Zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurde eine 300 mg Ladedosis Clopidogrel, die am Folgetag auf 75 mg/d für weitere 1–3 Monate reduziert wurde, verabreicht. Auf die Gabe von Clopidogrel wurde bei vorbestandener oraler Antikoagulation verzichtet. Postinterventionell wurde die orale Antikoagulation wieder eingeleitet und die Überbrückung mit Heparin fortgesetzt, bis eine INR von 2–3 erreicht wurde.

4.1.9 Aufgeführte Komplikationen

Von den interventionsassoziierten Komplikationen sind die durch KM hervorgerufenen zu differenzieren, welche nicht Teil dieser Auswertung sind. Grundsätzlich kann zwischen zugangs- bzw. punktionsbedingten Komplikationen und Stent-bedingten Komplikationen unterschieden werden (103). Unter den punktionsbedingten Komplikationen tritt am häufigsten die lokale Nachblutung in Form eines banalen subkutanen Hämatoms im Bereich der Punktionsstelle auf (103, 104). Kommuniziert ein weiterhin durchblutetes Hämatom mit der punktierten Stelle im Gefäßlumen, so spricht man von einem Pseudoaneurysma oder eine Aneurysma spurium (5, 36). Gefäßpunktionen zu weit distal oder bei einer zusätzlichen Durchstechung der begleitenden V. femoralis profunda, können in arteriovenösen Fisteln resultieren (104). Eine Einführung großkalibriger Katheter in zarte Gefäße oder der Abbruch arteriosklerotischer Plaques bergen die Gefahr von arteriellen Thrombosen oder Thrombembolien (103, 104). Löst sich die Intima bei der Punktion oder durch die Sondierung mit dem Führungsdraht oder dem Katheter ab, so führt dies unter Umständen zu einer Aufspaltung der Gefäßwandschichten (Dissektion) mit Einblutung in die Tunica media (5, 103).

Stent-bedingte Komplikationen schließen vor allem den Frühverschluss des Stents durch Thromben sowie Einblutung, Dissektion oder Perforation der Gefäßwand und Abrutschen oder Fraktur des Stents mit ein. Anhand der Folgeschwere und erforderlichen Therapiemaßnahmen ist eine Einteilung in Minor- und Major-Komplikationen nach der Klassifikation der Society of Interventional Radiology (SIR) üblich. Dieser zufolge bedürfen Minor-Komplikationen keiner oder nur geringfügiger konservativer Therapie, stationäre Überwachung für eine Nacht miteingeschlossen, und sind nicht mit Folgeschäden verbunden. Major-Komplikationen hingegen zeichnen sich durch eingreifenden Therapiebedarf mit Verlängerung der Hospitalisierung, je nach Ausmaß dieser bis 48 Stunden oder darüber hinaus, aus und können dauerhafte Schäden oder schlimmstenfalls den Tod nach sich ziehen (105).

Zu den Minor-Komplikationen zählten:

- nicht Hämoglobin (Hb)-wirksame Nachblutung

- Leistenhämatom
- Einblutung in die Gefäßwand
- Abrutschen des Stents

Die Major-Komplikationen umfassten in dieser Arbeit:

- Hb-wirksame Nachblutung, die eine operative Übernähung bedurfte
- Pseudoaneurysmata, die mittels Sonographie komprimiert oder durch eine Injektion von Thrombin behandelt werden mussten
- Frühverschluss des Stents durch Thromben
- Gefäßperforation
- Mikro- oder Makroembolien des Unterschenkels
- Ruptur des femoropoplitealen Bypasses

Punktionsassoziierte Komplikationen, wie Nachblutungen, Pseudoaneurysmata und Leisten-Hämatome, wurden protokolliert, allerdings aufgrund der gleichen Zugangstechnik in beiden Gruppen nicht in die Gesamtauswertung miteinbezogen.

Eine engmaschige Nachuntersuchung am Folgetag diene der frühzeitigen Erkennung von Komplikationen und der Überprüfung des Interventionsergebnisses. Diese umfasste die Inspektion der Punktionsstelle, die Erhebung des Pulsstatus und des ABI sowie die Duplexsonographie des punktierten Gefäßes. Bei etwaigen Auffälligkeiten wurde zudem ein neurologischer Status mit Überprüfung von Motorik und Sensibilität der Extremität erhoben.

4.2 Datenanalyse

4.2.1 Datendeskription

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistical Analysis Software (SAS) Version 9.4 für Windows (SAS Institute Incorporated, Cary, NC, USA). Für kontinuierliche Variablen wurden Minimum (Min.), Maximum (Max.), arithmetischer Mittelwert (Mittel) und Standardabweichung (SD) berechnet. Sofern nicht anders vermerkt, werden die Ergebnisse in Abschnitt 5 als Mittelwert \pm SD angegeben. Kategoriale Variablen wurden mit Anzahl (N) und prozentualem Anteil erfasst. Patienten, die mehrere Stent-Typen erhielten, wurden je einmal pro Stent-Typ gezählt. Da einige Patienten mehrere Läsionen aufwiesen, ist die Anzahl der auf Läsionsbasis (N_L) errechneter Beobachtungen größer als jene anhand der Patientenbasis (N_P) ermittelter.

Patientenbezogene Parameter der deskriptiven Statistik, wie Alter, Risikofaktoren sowie medikamentöse Vor- und Nachbehandlung, wurden im Originaldatensatz auf Patientenbasis mit $N_P = 96$ ausgewertet, läsionsbezogene Parameter, beispielsweise Lokalisation der Läsion,

Gesamtstentstrecke oder auch TLR, auf Läsionsbasis mit $N_L = 124$ Läsionen. Im gematchten Datensatz mit $N_L = 113$ Beobachtungen erfolgte die Berechnung durchweg auf Läsionsbasis.

Von den initialen 396 Beobachtungen, davon 157 in der Smart Flex-Hauptgruppe und 239 in der gepoolten Vergleichsgruppe, war für insgesamt 81 Beobachtungen keine klinische Verlaufskontrolle vorhanden. Im ungematchten Originaldatensatz wurden somit, wie Abbildung 12 veranschaulicht, insgesamt 315 Beobachtungen behalten.

4.2.2 Propensity Score Matching

Wenn eine Randomisierung nicht möglich ist oder aufgrund des Studiendesigns potentiell Confounding ein Problem darstellt, besteht die Gefahr, ohne eine Anpassung der Kovariablen eine durch Bias und Varianz beeinflusste Schätzung zur Effektivität der Therapie zu erhalten (106). Um den Therapieeffekt einer Intervention zu beurteilen, kann auf die Bestimmung eines Propensity Scores zurückgegriffen werden. Dieser stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit welcher ein Patient in Abhängigkeit von den beobachteten Baseline-Charakteristika die zu prüfende Therapie erhält.

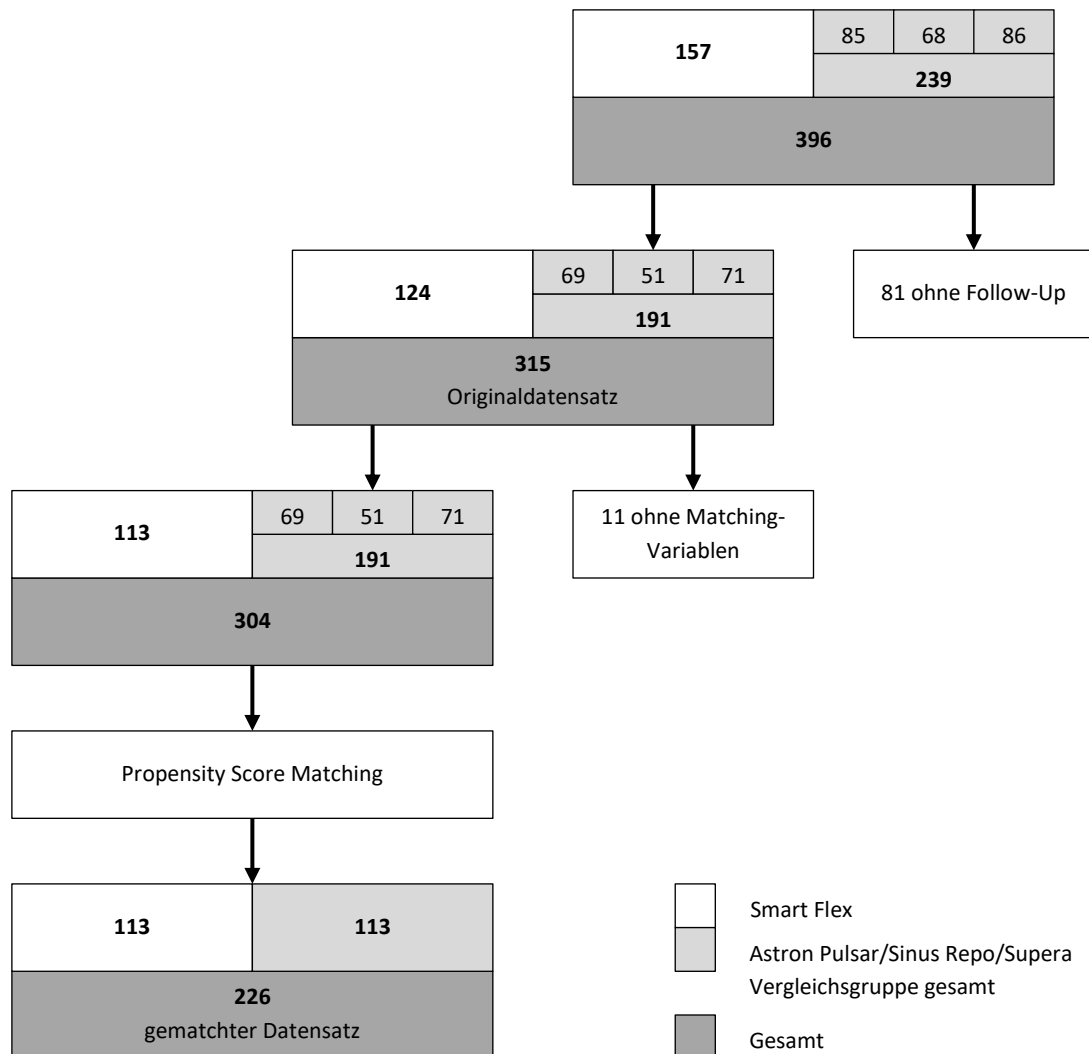


Abbildung 12: Aufbau der Haupt- und Vergleichsgruppe auf Läsionsbasis (eine Beobachtung pro Läsion).

In Rücksprache mit dem Wissenschaftlichen Projektmanagement für Radiologie wurde das auf Rosenbaum und Rubin zurückgehende Propensity Score Matching (PSM) zur weiteren Verarbeitung des Datensatzes ausgewählt (107). Das PSM mit 1:1-Matching beruht auf der Paarbildung von Patienten der Studien- und Kontrollgruppe mit ähnlichem Propensity Score. Patienten ohne adäquaten Matching-Partner werden vom PSM ausgenommen (106, 108). Voraussetzung für ein aussagekräftiges Matching-Ergebnis ist eine hohe Datenqualität mit Auswahl der relevanten Kovariablen, ausreichend große Stichproben sowie die Vollständigkeit des Datensatzes.

Vorab wurden Einflussgrößen bzw. Kovariablen festgelegt, die neben dem Stent-Typ auch

- Geschlecht,
- Diabetes mellitus,
- arterielle Hypertonie,
- Dyslipidämie,

- Lokalisation der Läsion,
- Kalzifikation der Läsion und
- Länge der Läsion

beinhalteten. Die Größe des Datensatzes vor dem PSM belief sich auf $N_L = 113$ Beobachtungen in der Hauptgruppe und $N_L = 191$ Beobachtungen in der gepoolten Vergleichsgruppe, da 11 weitere Beobachtungen ohne Matching-Variablen exkludiert wurden (siehe Abbildung 12). Damit eine weitere Reduktion der Fallzahl vermieden und für jede Smart Flex-Läsion ein passender Match gefunden werden konnte, musste eine relativ hohe maximale Abweichung des Propensity Scores von 0.25 akzeptiert werden.

4.2.3 Generalized Estimating Equations

Im nächsten Schritt der Auswertung wurden Generalized Estimating Equations (Generalisierte Schätzgleichungen; GEE) für Binomialverteilung mit Logit Link angewendet. GEEs sind eine Erweiterung der Generalized Linear Models (Generalisierte Lineare Modelle; GLM), welche die Regressionsanalyse von abhängigen Variablen, die nicht normalverteilt sind, erleichtern (109). Sie werden angewendet, um Längsschnittdaten und andere korrelierte Daten zu analysieren, insbesondere wenn diese binär sind (110). Anlässlich von Abhängigkeiten in der Datenstruktur des Patientenkollektives (Patienten mit mehreren Läsionen) wurde in diesem Fall auf GEEs zurückgegriffen.

In das Modell wurden jeweils die Zielvariable (TLR) sowie eine erklärende Kovariable (Stent-Typ) aufgenommen. Zunächst wurde basierend auf dem ungematchten Originaldatensatz mit $N_L = 315$ Beobachtungen ein Vergleich der TLR je eines Stent-Typs der Vergleichsgruppe (Aston Pulsar, Sinus Repo, Supera) versus Smart Flex aufgestellt. Anschließend erfolgte ein Vergleich der TLR des Kontrollstents mit der des Smart Flex basierend auf dem gematchten Datensatz mit $N_L = 226$ Beobachtungen.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte von 0.05 oder weniger erachtet.

4.2.4 Ereigniszeitanalyse

Darauffolgend wurde eine Ereigniszeitanalyse mit dem Vergleich der Time-to-Event, in diesem Fall bis zum Eintritt einer TLR ($TLR = 1$), zwischen den Gruppen durchgeführt. Dazu wurde die Überlebenszeit mittels Kaplan-Meier-Kurven zum einen für jeden Stent-Typ der Vergleichsgruppe versus den Smart Flex im Originaldatensatz mit $N_L = 315$ Beobachtungen, zum anderen für den Kontrollstent der gepoolten Vergleichsgruppe versus Smart Flex im gematchten Datensatz mit $N_L = 226$ Beobachtungen dargestellt. Anschließend wurden die

jeweiligen Überlebensraten mittels Log-Rank-Test verglichen. Berücksichtigt wurden nur TLRs, die innerhalb der ersten 365 Tage postinterventionell stattgefunden haben. Alle Daten wurden nach einem Jahr, sofern nicht zuvor bereits ein Ereignis (TLR = 1) eingetreten ist, zensiert.

4.2.5 Modellanalyse

Um festzustellen, welche weiteren Kovariablen neben dem Stent-Typ einen Einfluss auf den Endpunkt TLR ausüben, wurde eine Modellanalyse vorgenommen. Sie wurde mit $N_L = 304$ Beobachtungen, da 11 Beobachtungen des Originaldatensatzes keine Matching-Variable besaßen, als jeweils vollständiges Modell mit allen Kovariablen und Modellselektion durch schrittweise Addition einer weiteren Kovariable gerechnet.

4.2.6 Regressionsanalyse

Ein gleichzeitiger Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Zielvariable (TLR) kann durch die Kaplan-Meier-Analyse nicht dargestellt werden, da diese nur eine erklärende Kovariable (in diesem Fall der Stent-Typ) im System toleriert. Zur Modellierung der Überlebenszeit mit mehreren Kovariablen wurde die Cox-Regression, auch Proportional Hazards Model genannt, herangezogen. Zuerst wurde eine Regressionsanalyse mit dem Vergleich der Time-to-TLR jedes Stent-Typs der Vergleichsgruppe einzeln versus den Smart Flex sowie dem Stent-Typ als einzige Kovariable basierend auf dem Originaldatensatz mit $N_L = 315$ Beobachtungen ausgeführt. Danach wurde derselbe Vergleich, jedoch mit der Addition von jeweils einer weiteren Kovariable und der Anwendung einer schrittweisen Regression im gleichen Datensatz aufgestellt.

Auch hier wurde das Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0.05 oder kleiner festgelegt.

5 ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Smart Flex-Gruppe

5.1.1 Patientencharakteristika

Insgesamt umfasste der Originaldatensatz in der Hauptgruppe 96 Patienten, 46 Männer und 50 Frauen. Das Alter betrug im ungematchten Datensatz auf Patientenbasis im arithmetischen Mittel 73.11 ± 9.19 Jahre. Im gematchten Datensatz auf der Basis von 113 Läsionen lag es durchschnittlich bei 73.20 ± 9.24 Jahren (Abbildung 13).

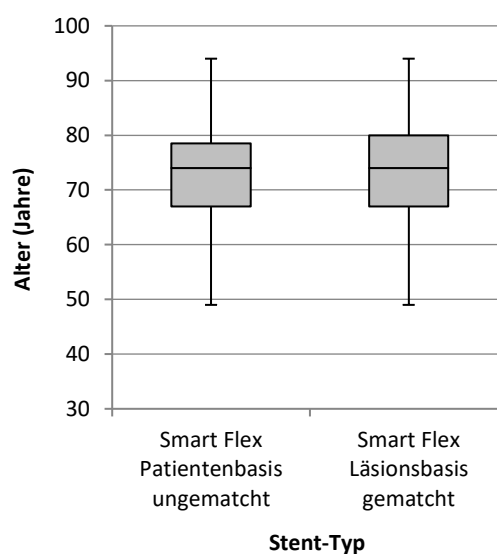


Abbildung 13: Boxplot-Darstellung des Patientenalters in der Hauptgruppe. Die Deskription beruht im ungematchten Datensatz auf Patientenbasis ($N_P = 96$), im gematchten Datensatz auf Läsionsbasis ($N_L = 226$).

Nachfolgend werden die demographischen Daten und das Risikoprofil der Patienten näher dargelegt. Zur Quantifizierung der Klinik der pAVK wurde die Klassifikation nach Fontaine herangezogen. Da, sinnvollerweise, keine Patienten mit einer pAVK im Stadium I nach Fontaine interveniert wurden, ist dieses nicht in der Tabelle gelistet. Nicht verfügbare Parameter des Originaldatensatzes werden mit N/A angegeben (Tabellen 6 und 7).

Patientencharakteristika in der Hauptgruppe				
Stent-Typ	Smart Flex		Smart Flex	
Datensatz	Patientenbasis		Läsionsbasis	
	N _P = 96		N _L = 113	
	ungematcht		gematcht	
	N	%	N	%
Subgruppe (mm)				
< 150	70	72.9	79	69.9
> 150	26	27.1	34	30.1
Körperseite				
rechts	57	59.4	68	60.2
links	39	40.6	45	39.8
pAVK-Stadium[†]				
II a	6	6.3	–	–
II b	63	65.6	–	–
III	9	9.4	–	–
IV	16	16.7	–	–
N/A	2	2.1	–	–
Geschlecht				
männlich	46	47.9	55	48.7
weiblich	50	52.1	58	51.3
Diabetes mellitus				
ja	34	35.4	40	35.4
nein	62	64.6	73	64.6
Insulin-pflichtig	16	47.1	–	–
arterielle Hypertonie				
ja	88	91.7	105	92.9
nein	8	8.3	8	7.1
Dyslipidämie				
ja	59	61.5	73	64.6
nein	37	38.5	40	35.4
Nikotinabusus[‡]				
ja	48	50.0	–	–
nein	13	13.5	–	–
N/A	35	36.5	–	–

Tabelle 6: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika in der Hauptgruppe.

[†] nach Fontaine

[‡] Ex-Raucher und aktuelle Raucher addiert

– Parameter im gematchten Datensatz nicht vorhanden

Der Body-Mass-Index (BMI) sowie der ABI prä- und postinterventionell wurden nur im ungematchten Datensatz auf Patientenbasis berechnet. Es ist anzumerken, dass bei 41 Patienten (42.7%) weder Körpergewicht, noch Körpergröße zur Berechnung des BMI erhoben werden konnten. Demzufolge ist die Aussagekraft dieser Werte denkbar gemindert. Bei 25 Patienten (26.0%) wurde vor und bei 9 Patienten (9.4%) nach der Revaskularisation kein ABI bestimmt.

Patientencharakteristika in der Hauptgruppe				
Stent-Typ	Smart Flex			
Datensatz	Patientenbasis N _p = 96 ungematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD
BMI (kg/m²)	17.15	25.50	34.55	4.10
ABI präinterventionell	0.00	0.68	1.60	0.36
ABI postinterventionell	0.40	1.02	1.80	0.28

Tabelle 7: Verteilung der kontinuierlichen Patientencharakteristika in der Hauptgruppe.

5.1.2 Läsionscharakteristika

Als femoral wurden Läsionen vom Abgang der AFP bis zum Ende des Adduktorenkanals eingestuft. Jene, die sich zwischen dem Hiatus adductorius und der Bifurkation der Unterschenkelarterien erstreckten, wurden als popliteal gewertet. Läsionen, die beide Regionen betrafen, wurden als femoropopliteal eingeordnet. Der Verkalkungsgrad wurde jeweils auf den Gefäßabschnitt der betreffenden Läsion bezogen eingeschätzt. Bei allen Patienten war der Gefäßverlauf gerade, er wird daher nicht explizit aufgeführt. Der Abstrom wurde mitbehandelt, sofern alle drei Unterschenkelarterien stenosiert oder okkludiert waren und der Patient an einer kritischen Ischämie litt (Tabellen 8 und 9).

Läsionscharakteristika in der Hauptgruppe				
Stent-Typ	Smart Flex		Smart Flex	
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 124 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 113 gematcht	
	N	%	N	%
Lokalisation der Läsion				
femoral	68	54.8	60	53.1
femoropopliteal	29	23.4	27	23.9
popliteal	27	21.8	26	23.0
Kalzifikation der Läsion				
keine	51	41.1	46	40.7
moderat	46	37.1	44	38.9
stark	27	21.8	23	20.4
Anzahl der Abstromgefäße				
0	2	1.6	–	–
1	46	37.1	–	–
2	43	34.7	–	–
3	33	26.6	–	–
Abstrom mitbehandelt				
ja	28	22.6	–	–
nein	96	77.4	–	–

Tabelle 8: Verteilung der kategorialen Läsionscharakteristika in der Hauptgruppe.

Der Durchmesser des Gefäßes wurde stets proximal der Läsion vermessen.

Läsionscharakteristika in der Hauptgruppe								
Stent-Typ	Smart Flex				Smart Flex			
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 124 ungematcht				Läsionsbasis N _L = 113 gematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.	SD
Läsionslänge (mm)	7.00	108.06	340.00	80.18	7.00	107.14	340.00	82.17
Durchmesser des Gefäßes (mm)	2.50	4.52	7.80	0.95	–	–	–	–

Tabelle 9: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der Hauptgruppe.

5.1.3 Prozeduralcharakteristika

Bei der Angabe zur Ballongröße handelt es sich um den in vitro Durchmesser des größten verwendeten Ballons. Gleichmaßen bezieht sich auch der größte Stentdurchmesser auf den laut Hersteller angegebenen Durchmesser in vitro (Tabelle 10).

Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe				
Stent-Typ	Smart Flex		Smart Flex	
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 124 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 113 gematcht	
	N	%	N	%
Zugangsrichtung				
antegrad	93	75.0	–	–
retrograd	31	25.0	–	–
Größe der Schleuse (F)				
6	110	88.7	–	–
7	3	2.4	–	–
8	11	8.9	–	–
Ballongröße (mm)				
4	13	10.5	12	10.6
5	88	71.0	82	72.6
6	19	15.3	16	14.2
7	3	2.4	2	1.8
8	1	0.8	1	0.9
Anzahl der Stents				
1	76	61.3	70	61.9
2	36	29.0	32	28.3
3	8	6.5	7	6.2
4	4	3.2	4	3.5
größter Stent- durchmesser (mm)				
5	9	7.3	8	7.1
6	104	83.9	96	85.0
7	9	7.3	7	6.2
8	2	1.6	2	1.8

Tabelle 10: Verteilung der kategorialen Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe.

Die Gesamtstentstrecke wurde bei mehreren überlappend eingesetzten Stents vom Anfang bis zum Ende der Stentstrecke gemessen (Tabelle 11).

Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe							
Stent-Typ	Smart Flex				Smart Flex		
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 124 ungematcht				Läsionsbasis N _L = 113 gematcht		
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.
Gesamtstentstrecke (mm)	31.00	137.90	452.00	84.56	31.00	138.96	452.00

Tabelle 11: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe.

5.1.4 Medikamentöse Nachbehandlung

Die medikamentöse Nachsorge wurde wie in Absatz 4.1.8 erläutert, vorgenommen (Tabelle 12).

Medikamentösen Nachbehandlung in der Hauptgruppe		
Stent-Typ	Smart Flex	
Datensatz	Patientenbasis N _p = 96 ungematcht	
	N	%
ASS		
ja	93	96.9
nein	1	1.0
N/A	2	2.1
Clopidogrel		
ja	85	88.5
nein	3	3.1
N/A	8	8.3
Dauer der Clopidogrel-anwendung (Monate)		
1	61	63.5
3	22	22.9
> 3	2	2.1
N/A	11	11.5
orale Antikoagulation		
ja	12	12.5
nein	84	87.5

Tabelle 12: Medikamentöse Nachbehandlung in der Hauptgruppe.

5.1.5 Technisches Ergebnis und Komplikationen

Technisch waren alle durchgeführten Interventionen erfolgreich. Es traten sechs Stentbedingte Komplikationen auf, davon zwei Minor- und vier sekundär behandlungspflichtige Major-Komplikationen. Die Gesamtkomplikationsrate belief sich auf 4.8% mit Raten von 1.6% für Minor- und 3.2% für Major-Komplikationen. Punktions-assoziierte Komplikationen betrafen bei identischer Zugangstechnik Haupt- und Vergleichsgruppe gleichermaßen und blieben aufgrund dessen außen vor (Tabelle 13).

Minor-Komplikation	N
Einblutung in die Gefäßwand	1
Abrutschen des Stents	1
gesamt	2
Major-Komplikation	N
Frühverschluss des Stents durch Thromben	1
Gefäßperforation	1
Thrombembolie des Unterschenkels	1
Ruptur des femoropoplitealen Bypasses	1
gesamt	4

Tabelle 13: Übersicht der Minor- und Major-Komplikationen der Hauptgruppe mit deren Anzahl.

Hinsichtlich der Minor-Komplikationen verlief die Einblutung eines Patienten in die Gefäßwand nach poplitealer Stent-Applikation selbstlimitierend. Zum Ausschluss eines subsequenten Verschlusses der AFC im Falle des abgerutschten Stents wurden engmaschige FKDS-Kontrollen vorgenommen. Bei den Major-Komplikationen wurde der thrombotische Verschluss des Stents am Folgetag erfolgreich mittels Thrombektomie therapiert. Um die Abdichtung der femoralen Gefäßperforation zu gewährleisten, wurde im Behandlungsbereich jenes Patienten eine Endoprothese eingebracht. Die stattgehabte distale Thrombembolie des Unterschenkels nach dem Stenting einer femoralen Läsion hatte die Anlage eines femoropoplitealen Bypasses sowie eine Fasziotomie bei drohendem Kompartmentsyndrom anlässlich der ischämischen Phase zur Folge. Die Ruptur des femoropoplitealen Bypasses einer Patientin konnte erfolgreich durch die Einlage eines gecoverten Stents behoben werden.

Während der Beobachtungsdauer wurden weder Behandlungsschäden, wie Verlust der Zielextremität, noch Material- und/oder Prozedur-bedingter Tod beobachtet.

5.1.6 Langzeitergebnis

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten wurden 16 Läsionen in der Hauptgruppe des Originaldatensatzes auf Läsionsbasis erneut interveniert. Dies entspricht einer TLR-Rate von 12.9%. In der gematchten Hauptgruppe auf der Basis von 113 Läsionen wurden 15 Läsionen nochmals behandelt. Demzufolge beträgt die TLR-Rate hier 13.3% (Tabelle 14).

Tage bis Ereignis (TLR = 1)										
Stent-Typ	Smart Flex					Smart Flex				
Daten-satz	Läsionsbasis N _L = 124 ungematcht					Läsionsbasis N _L = 113 gematcht				
	N	Min.	Mittel	Max.	SD	N	Min.	Mittel	Max.	SD
TLR = 1	16	1.00	172.31	359.00	130.42	15	2.00	183.73	359.00	126.44
TLR = 0	108	1.00	256.80	365.00	137.83	98	1.00	262.20	365.00	134.88
Total	124	1.00	245.90	365.00	139.31	113	1.00	251.79	365.00	135.90

Tabelle 14: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der Hauptgruppe.

5.2 Ergebnisse der Vergleichsgruppe

5.2.1 Patientencharakteristika

Der Originaldatensatz der Vergleichsgruppe umfasste 169 Patienten (63 Astron Pulsar, 44 Sinus Repo, 62 Supera), davon waren insgesamt 111 männlich und 58 weiblich. Das Alter betrug im ungematchten Datensatz auf Patientenbasis durchschnittlich 70.82 ± 11.71 Jahre für Astron Pulsar, 72.15 ± 11.54 Jahre für Sinus Repo und 73.45 ± 10.69 Jahre für Supera. In der gepoolten Vergleichsgruppe auf der Basis von 113 Läsionen lag es durchschnittlich bei 71.69 ± 11.67 Jahren (Abbildung 14).

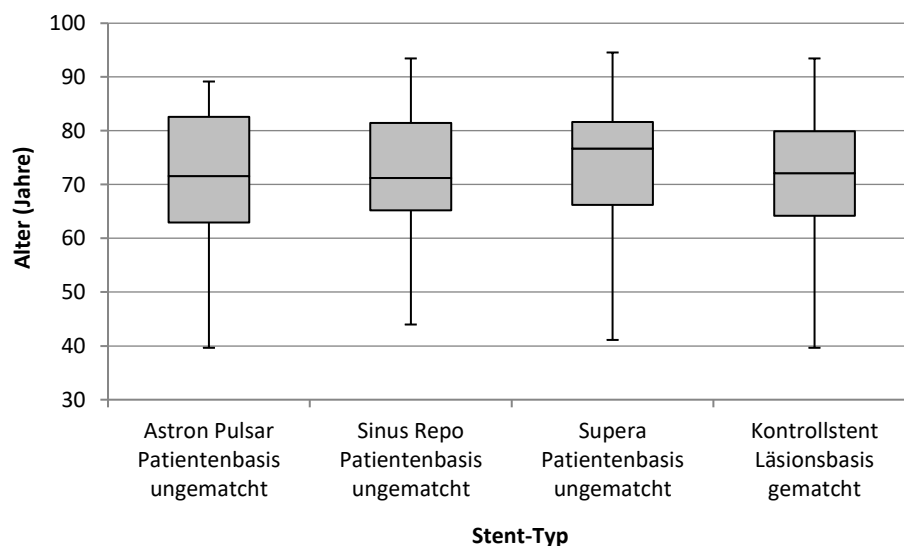


Abbildung 14: Boxplot-Darstellung des Patientenalters in der Vergleichsgruppe. Die Deskription beruht im ungematchten Datensatz auf Patientenbasis (N_P = 63/44/62), im gematchten Datensatz auf Läsionsbasis (N_L = 113).

Analog zu 5.1.1 wurden in der Vergleichsgruppe die Basisdaten und Risikofaktoren, exklusive dem pAVK Stadium nach Fontaine sowie dem Nikotinabusus, erfasst (Tabelle 15).

Patientencharakteristika in der Vergleichsgruppe								
Stent-Typ	Astron Pulsar		Sinus Repo		Supera		Kontrollstent	
Datensatz	Patientenbasis N _p = 63 ungematcht		Patientenbasis N _p = 44 ungematcht		Patientenbasis N _p = 62 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 113 gematcht	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Subgruppe (mm)								
< 150	63	100.0	42	95.5	55	88.7	104	92.0
> 150	0	0	2	4.5	7	11.3	9	8.0
Körperseite								
rechts	30	47.6	23	52.3	28	45.2	55	48.7
links	33	52.4	21	47.7	34	54.8	58	51.3
Geschlecht								
männlich	39	61.9	28	63.6	44	71.0	62	54.9
weiblich	24	38.1	16	36.4	18	29.0	51	45.1
Diabetes mellitus								
ja	28	44.4	24	54.5	24	38.7	49	43.4
nein	35	55.6	20	45.5	38	61.3	64	56.6
arterielle Hypertonie								
ja	47	74.6	33	75.0	48	77.4	100	88.5
nein	16	25.4	11	25.0	14	22.6	13	11.5
Dyslipidämie								
ja	32	50.8	29	65.9	31	50.0	67	59.3
nein	31	49.2	15	34.1	31	50.0	46	40.7

Tabelle 15: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika in der Vergleichsgruppe.

5.2.2 Läsionscharakteristika

Die Lokalisation der Läsionen und deren Verkalkungsgrad wurden auch in der Vergleichsgruppe wie in 5.1.2 beschrieben, zugeordnet (Tabellen 16–18).

Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe								
Stent-Typ	Astron Pulsar		Sinus Repo		Supera		Kontrollstent	
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 69 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 51 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 71 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 113 gematcht	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Lokalisation der Läsion								
femoral	27	39.1	43	84.3	33	64.5	64	56.6
femoropopliteal	9	13.0	2	3.9	38	53.5	24	21.2
popliteal	33	47.8	6	11.8	0	0	25	22.1
Kalzifikation der Läsion								
keine	25	36.2	21	41.2	16	22.5	44	38.9
moderat	32	46.4	15	29.4	20	28.2	40	35.4
stark	12	17.4	15	29.4	35	49.3	29	25.7

Tabelle 16: Verteilung der kategorialen Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe.

Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 1								
Stent-Typ	Astron Pulsar				Sinus Repo			
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 69 ungematcht				Läsionsbasis N _L = 51 ungematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.	SD
Läsionslänge (mm)	1.00	41.22	149.00	31.51	8.00	54.33	279.00	51.87

Tabelle 17: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 1.

Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 2								
Stent-Typ	Supera				Kontrollstent			
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 71 ungematcht				Läsionsbasis N _L = 113 gematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.	SD
Läsionslänge (mm)	8.00	72.38	363.00	67.84	1.00	66.69	363.00	62.88

Tabelle 18: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 2.

5.2.3 Prozeduralcharakteristika

Desgleichen wurden die Prozeduraleigenschaften entsprechend der oben in den Ergebnissen der Hauptgruppe genannten Kriterien erhoben (Tabellen 19–21). In der Baseline für den größten Stentdurchmesser eingetragene Nullwerte erklären sich anhand der erhältlichen Durchmesser. Der Stent des Typus Sinus Repo ist erst ab einem Durchmesser von 6 mm verfügbar, der Supera ist mit einem Durchmesser von 7 mm nicht disponibel. Zwar führt die Firma Biotronik SE & Co. KG, Berlin, Deutschland den Stent Astron Pulsar in ihrem Sortiment, jedoch wurde keiner in einem Durchmesser von 7 mm zur Stent-Angioplastie genutzt.

Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe								
Stent-Typ	Astron Pulsar		Sinus Repo		Supera		Kontrollstent	
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 69 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 51 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 71 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 113 gematcht	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Ballongröße (mm)								
2.5	1	1.4	0	0	0	0	–	–
3	0	0	1	2.0	2	2.8	2	1.8
3.5	1	1.4	0	0	1	1.4	–	–
4	25	36.2	4	7.8	13	18.3	27	23.9
5	37	53.6	33	64.7	45	63.4	67	59.3
6	2	2.9	6	11.8	4	5.6	6	5.3
N/A	3	4.3	7	13.7	6	8.5	11	9.7
Anzahl der Stents								
1	58	84.1	46	90.2	48	67.6	88	77.9
2	9	13.0	5	9.8	14	19.7	18	15.9
3	2	2.9	0	0	8	11.3	6	5.3
4	0	0	0	0	1	1.4	1	0.9
größter Stent- durchmesser (mm)								
4	7	10.1	0	0	17	23.9	11	9.7
5	23	33.3	0	0	46	64.8	43	38.1
6	39	56.5	49	96.1	8	11.3	58	51.3
7	0	0	2	3.9	0	0	1	0.9

Tabelle 19: Verteilung der kategorialen Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe.

Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe, Teil 1								
Stent-Typ	Astron Pulsar				Sinus Repo			
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 69 ungematcht				Läsionsbasis N _L = 51 ungematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.	SD
Gesamtstentstrecke (mm)	18.00	48.00	133.00	20.75	17.00	53.29	164.00	29.40

Tabelle 20: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 1.

Prozeduralcharakteristika in der Hauptgruppe, Teil 2								
Stent-Typ	Supera				Kontrollstent			
Datensatz	Läsionsbasis N _L = 71 ungematcht				Läsionsbasis N _L = 113 gematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.	SD
Gesamtstentstrecke (mm)	15.00	92.46	382.00	71.60	17.00	70.45	382.00	60.88

Tabelle 21: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der Vergleichsgruppe, Teil 2.

5.2.4 Medikamentöse Nachbehandlung

Die postinterventionelle medikamentöse Nachsorge wurde in den Daten der Vergleichsgruppe nicht erfasst, jedoch ebenfalls nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie mit einer Kombination von ASS und Clopidogrel durchgeführt (6, 111).

5.2.5 Technisches Ergebnis und Komplikationen

In der Vergleichsgruppe waren ebenfalls alle Interventionen technisch erfolgreich. Es traten keinerlei Stent-bezogene Komplikationen auf. Als Folge der Stent-Implantation wurden weder Amputationen noch Prozedur-assoziierte Todesfälle innerhalb der Beobachtungsdauer festgehalten.

5.2.6 Langzeitergebnis

Während des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr wurden 19, 27 bzw. 10 von insgesamt 191 Läsionen des Originaldatensatzes in der Vergleichsgruppe neuerlich eröffnet. Dies entspricht einer TLR-Rate von 27.5% bei Astron Pulsar, 52.9% bei Sinus Repo sowie 14.1% bei Supera. Die Gesamt-TLR-Rate aller drei Stents der Vergleichsgruppe beträgt 29.3%. Im gematchten Datensatz der Vergleichsgruppe mussten 35 Läsionen abermals revaskularisiert werden. Die TLR-Rate beläuft sich hier auf 31.0% (Tabellen 22 und 23).

Tage bis Ereignis (TLR = 1), Teil 1										
Stent-Typ	Astron Pulsar					Sinus Repo				
Daten-satz	Läsionsbasis N _L = 69 ungematcht					Läsionsbasis N _L = 51 ungematcht				
	N	Min.	Mittel	Max.	SD	N	Min.	Mittel	Max.	SD
TLR = 1	19	8.00	138.58	272.00	83.09	27	1.00	169.48	339.00	103.16
TLR = 0	50	64.00	356.66	365.00	44.83	24	212.00	358.63	365.00	31.23
Total	69	8.00	269.61	365.00	113.60	51	1.00	169.48	365.00	122.77

Tabelle 22: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der Vergleichsgruppe, Teil 1.

Tage bis Ereignis (TLR = 1), Teil 2										
Stent-Typ	Supera					Kontrollstent				
Daten-satz	Läsionsbasis N _L = 71 ungematcht					Läsionsbasis N _L = 113 gematcht				
	N	Min.	Mittel	Max.	SD	N	Min.	Mittel	Max.	SD
TLR = 1	10	6.00	214.80	322.00	98.85	35	1.00	154.49	339.00	108.49
TLR = 0	61	365.00	365.00	365.00	0.00	78	64.00	357.82	365.00	39.68
Total	71	6.00	343.85	365.00	63.44	113	1.00	294.84	365.00	116.51

Tabelle 23: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der Vergleichsgruppe, Teil 2.

5.3 Statistische Auswertung

Zur Gegenüberstellung der TLRs beider Gruppen wurde erst die GEE basierend auf dem Originaldatensatz mit 315 Läsionen gerechnet. Wichtige Zahlenwerte sind in den Tabellen grau hinterlegt. Der Estimate gibt die Richtung des Effekts an: Astron Pulsar, Sinus Repo und Supera zeigen höhere TLR-Raten im Laufe von 12 Monaten als der Smart Flex, jedoch ist das Ergebnis bei Supera nicht signifikant ($p = 0.8121$) (Tabelle 24).

Analysis of GEE Parameter Estimates						
Parameter		Estimate	Standard Error	95% HR Conf. Limits	Z	Pr > Z
Intercept		-1.9095	0.2518	-2.4030 -1.4160	-7.58	<.0001
Stent-Typ	Astron Pulsar vs. Smart Flex	0.9420	0.3877	0.1821 1.7018	2.43	0.0151
Stent-Typ	Sinus Repo vs. Smart Flex	2.0273	0.4014	1.2406 2.8141	5.05	<.0001
Stent-Typ	Supera vs. Smart Flex	0.1013	0.4259	-0.7334 0.9359	0.24	0.8121

Tabelle 24: GEE des Originaldatensatzes (N_L = 315) zum Vergleich der TLR der Vergleichsgruppen-Stents (Astron Pulsar, Sinus Repo, Supera) versus den Smart Flex-Stent.

Basierend auf dem gematchten Datensatz mit insgesamt 226 Beobachtungen weist der Smart Flex nach einem Jahr eine niedrigere TLR-Rate im Vergleich zum Kontrollstent der gepoolten Vergleichsgruppe auf ($p = 0.0011$) (Tabelle 25).

Analysis of GEE Parameter Estimates						
Parameter		Estimate	Standard Error	95% HR Conf. Limits	Z	Pr > Z
Intercept		-0.8014	0.2053	-1.2037 -0.3990	-3.90	<.0001
Stent-Typ	Smart Flex vs. Kontrollstent	-1.0756	0.3302	-1.7228 -0.4283	-3.26	0.0011

Tabelle 25: GEE des gematchten Datensatzes (N_L = 226) zum Vergleich der TLR des Smart Flex versus dem Kontrollstent der gepoolten Vergleichsgruppe.

In den Kaplan-Meier-Kurven wird die Time-to-Event (TLR = 1) für die unterschiedlichen Stent-Typen des Originaldatensatzes während des ersten postinterventionellen Jahres gezeigt (Abbildungen 15). Trat während der Studienlaufzeit bei den Patienten kein Endereignis auf

(TLR = 0), wurde die Beobachtung zensiert und der Kaplan-Meier-Schätzer bleibt auf konstantem Niveau.

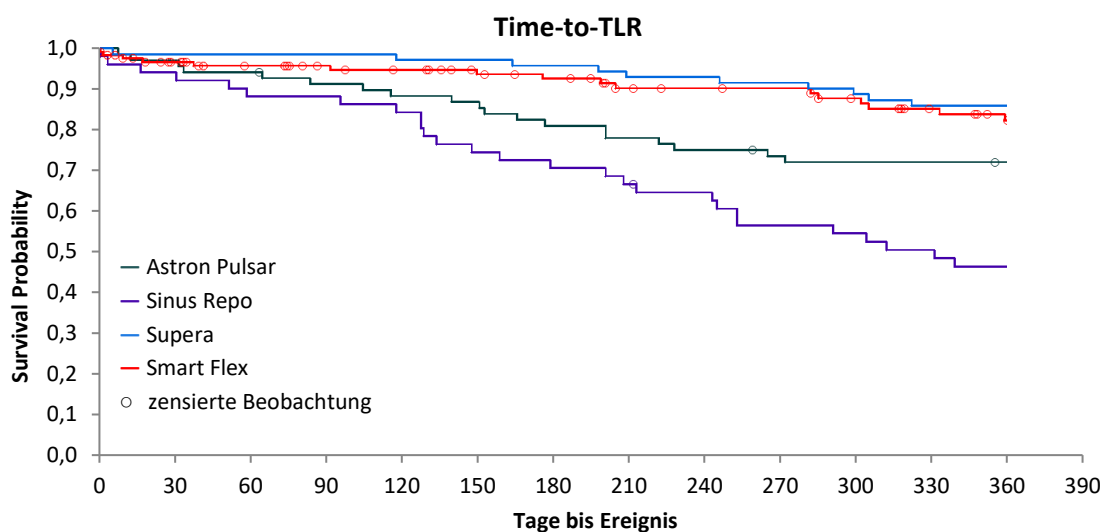


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Originaldatensatzes ($N_L = 315$) mit Vergleich der Time-to-TLR zwischen den Stent-Typen der Vergleichsgruppe versus Smart Flex für den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Generell wurden für die geschätzte Zeit bis zum Eintritt einer TLR in der Hauptgruppe aufgrund fehlender Follow-Ups, zusätzlich zu der oben genannten Zensur nach einem Jahr bei nicht stattgehabtem Ereignis, deutlich mehr Beobachtungen zensiert ($N = 108$; 87.10%), es liegt somit ein verzerrtes Ergebnis vor (Tabelle 26).

Estimated Survival Time						
Parameter		N	Mean	Standard Error	Consored N	Censored %
Stent-Typ	Astron Pulsar	69	234.91	9.10	50	72.46
Stent-Typ	Sinus Repo	51	248.89	16.00	24	47.06
Stent-Typ	Smart Flex	124	330.11	8.07	108	87.10
Stent-Typ	Supera	71	306.90	6.41	61	85.92

Tabelle 26: Geschätzte Überlebenszeit im Originaldatensatz ($N_L = 315$) für den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten und Anzahl der zensierten Werte.

Der Log-Rank-Test wurde sowohl paarweise, jeweils im Vergleich zu Smart Flex, als auch gesamt, mit Vergleich aller vier Stent-Typen, gerechnet. Bis zum Eintritt eines Ereignisses (TLR = 1) bot der Smart Flex bessere Überlebensraten innerhalb der ersten 12 Monate postinterventionell gemessen an Sinus Repo ($p < .0001$) sowie allen drei Stent-Typen der Vergleichsgruppe zugleich ($p < .0001$) (Tabelle 27).

Log-Rank-Test	
Test	p-Wert
Astron Pulsar vs. Smart Flex	0.0794
Sinus Repo vs. Smart Flex	<.0001
Supera vs. Smart Flex	0.5191
Astron Pulsar vs. Sinus Repo vs. Supera vs. Smart Flex	<.0001

Tabelle 27: Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebensraten im Originaldatensatz ($N_L = 315$).

Auch im gematchten Datensatz wurde für die ersten 12 Monate nach der Intervention ein Vergleich zwischen der Time-to-TLR des Kontrollstents der gepoolten Vergleichsgruppe und dem Smart Flex gezogen (Abbildung 16).

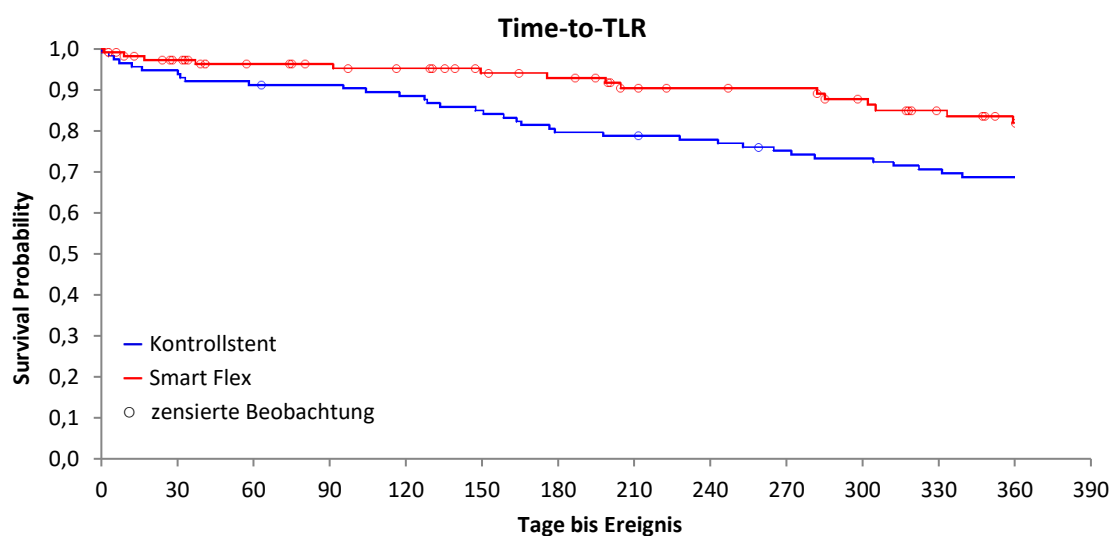


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des gematchten Datensatzes ($N_L = 226$) mit Vergleich der Time-to-TLR zwischen dem Kontrollstent der gepoolten Vergleichsgruppe versus Smart Flex für den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Wiederum wurden in der Smart Flex-Hauptgruppe aufgrund der fehlenden Follow-Ups deutlich mehr Beobachtungen zensiert ($N = 98$; 86.73%) als in der Vergleichsgruppe des Kontrollstents ($N = 78$; 69.03%) (Tabelle 28).

		Estimated Survival Time			
Parameter		N	Mean	Standard Error	
Stent-Typ	Kontrollstent	113	281.47	9.96	
Stent-Typ	Smart Flex	113	330.93	8.19	

Tabelle 28: Geschätzte Überlebenszeit im gematchten Datensatz ($N_L = 226$) für den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten und Anzahl der zensierten Werte.

Der Log-Rank-Test wurde für die Zeit bis zum Eintritt einer TLR des Kontrollstents gegen den Smart Flex gerechnet. Ein Jahr nach der Stent-Implantation verfügte der Smart Flex über eine signifikant bessere Überlebensdauer ($p = 0.0204$) (Tabelle 29).

Log-Rank-Test	
Test	p-Wert
Kontrollstent vs. Smart Flex	0.0204

Tabelle 29: Log-Rank Test zum Vergleich der Überlebensraten im gematchten Datensatz ($N_L = 226$).

Im vollständigen Modell basierend auf dem Datensatz mit $N_L = 304$ Beobachtungen, in das neben dem Stent-Typ alle Kovariablen (Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Lokalisation der Läsion, Kalzifikation der Läsion und Länge der Läsion) auf einmal eingingen, wies zusätzlich zu den bereits als signifikant beschriebenen Stent-Typen, nur die Läsionslänge ($p = 0.0213$) als weitere Kovariable Signifikanz auf.

Im Anschluss erfolgte eine Modellselektion durch Addition je einer weiteren Kovariable zum Stent-Typ. Keine der zusätzlichen Kovariablen wurde hier statistisch signifikant.

Mittels Cox-Regression wurde als nächstes im Originaldatensatz ($N_L = 315$) die Zeit bis zum Eintritt einer TLR der Vergleichsgruppen-Stents versus den Smart Flex-Stent gerechnet. Der Stent-Typ diente dabei als einzige erklärende Kovariable. Nur gemessen am Sinus Repo zeigt in diesem Schritt der Auswertung der Smart Flex eine Überlegenheit innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres ($p < .0001$). Die Hazard Ratio (HR) liegt bei einem positiven Parameter Estimate über 1, bei einem negativen Parameter Estimate darunter. Im Falle dieser Analyse weist die HR von größer 1 bei Sinus Repo auf höhere Revaskularisations-Raten der Index-Läsion im Vergleich zu Smart Flex hin. Einer HR mit 1.781 zufolge würde der Astron Pulsar zwar ein schlechteres Ergebnis als der Smart Flex bieten, jedoch kann der p-Wert von 0.0892 keine Absicherung vor dem Zufall gewährleisten (Tabelle 30).

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% HR Conf. Limits	
Stent-Typ	Astron Pulsar	1	0.57701	0.33945	2.8894	0.0892	1.781	0.915	3.464
Stent-Typ	Sinus Repo	1	1.36691	0.31559	18.7602	<.0001	3.923	2.114	7.282
Stent-Typ	Supera	1	-0.24356	0.40351	0.3643	0.5461	0.784	0.355	1.729

Tabelle 30: Cox-Regression des Originaldatensatzes ($N_L = 315$) für die Zeit bis zur TLR der Vergleichsgruppen-Stents (Astron Pulsar, Sinus Repo, Supera) versus den Smart Flex-Stent.

In der weiteren Modellselektion wurde eine schrittweise Cox-Regression durchgeführt. Von den weiteren Kovariablen neben dem Stent-Typ (Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Lokalisation der Läsion, Kalzifikation der Läsion und Länge der Läsion) erfüllte nur zusätzlich die Länge der Läsion das Signifikanzniveau von $p < 0.05$ und wurde durch das schrittweise Cox-Regressionsmodell aufgenommen. Es zeigt sich eine minimal geringere Time-to-TLR mit steigender Länge der Läsion, das heißt das Risiko einer TLR ist bei langstreckiger Läsion geringfügig größer als einer kürzeren Läsion (Tabelle 31). Das

Akaike-Information-Criterion (AIC) ist in etwa dem adjustierten Bestimmtheitsmaß der linearen Regression gleichzusetzen. Es belohnt die Anpassungsgüte und bestraft, wenn unnötige Faktoren im Modell enthalten sind; je kleiner der AIC ist, desto besser. Er sinkt mit dem Einbeziehen der Läsionslänge in die Cox-Regression weiter ab (von 771.541 auf 766.223) und zeichnet so dieses Modell als das Beste aus (112).

Analysis of Maximum Likelihood Estimates									
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% HR Conf. Limits	
Stent-Typ	Astron Pulsar	1	0.99400	0.3822	6.7605	0.0093	2.702	1.277	5.716
Stent-Typ	Sinus Repo	1	1.74471	0.35324	24.3948	<.0001	5.724	2.864	11.439
Stent-Typ	Supera	1	-0.05110	0.40927	0.0156	0.9006	0.950	0.426	2.119
Länge der Läsion		1	0.00516	0.00179	8.3121	0.0039	1.005	1.002	1.009

Tabelle 31: Schrittweise Cox-Regression des Originaldatensatzes ($N_L = 315$) für die Zeit bis zur TLR.

6 DISKUSSION

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Über den Zeitraum von insgesamt 10 Jahren wurden retrospektiv Daten von 265 Patienten erhoben. Das Alter der Studienpopulation beträgt im ungematchten Originaldatensatz durchschnittlich 72.49 ± 10.57 Jahre. Im gematchten Datensatz auf der Basis von 226 Läsionen wird ein beide Gruppen umfassendes Durchschnittsalter von 72.44 ± 10.53 Jahren verzeichnet (Abbildung 17).

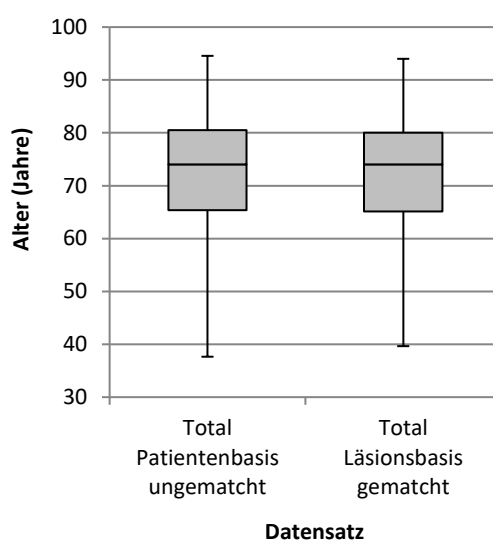


Abbildung 17: Boxplot-Darstellung des Patientenalters in der Studienpopulation. Die Deskription beruht im ungematchten Datensatz auf Patientenbasis ($N_P = 265$), im gematchten Datensatz auf Läsionsbasis ($N_L = 226$).

Von den 265 Patienten des Originaldatensatzes wurden 96 (36.2%) mit einem Smart Flex behandelt, 63 (23.8%) Patienten erhielten einen Astron Pulsar, 62 (23.4%) Patienten erfuhren die Implantation eines Supera und 44 (16.6%) Patienten wurden der Therapie mit einem Sinus Repo unterzogen. Den 113 Smart Flex-Läsionen der Hauptgruppe wurden im PSM 42 Astron Pulsar-, 33 Sinus Repo- und 38 Supera-Läsionen der Vergleichsgruppe zugewiesen.

Die Inzidenz von Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus und Dyslipidämie ist bei allen Stent-Typen sowohl im ungematchten, als auch im gematchten Datensatz, annähernd vergleichbar (siehe Abschnitte 5.1.1 und 5.2.1). Zum Zeitpunkt der Intervention waren im ungematchten Originaldatensatz die Patienten in der Subgruppe des Supera (73.45 ± 10.69 Jahre) sowie jene in der Hauptgruppe des Smart Flex (73.11 ± 9.19 Jahre) durchschnittlich am ältesten. Insgesamt wurden etwas mehr Männer ($N = 157$; 59.2%) als Frauen interveniert. Über ein Drittel aller Patienten besaß Diabetes mellitus als Vorerkrankung (Tabelle 32). In der Smart

Flex-Gruppe des Originaldatensatzes litten deutlich mehr Patienten an einer arteriellen Hypertonie (N = 88; 91.7%) als bei den anderen Stent-Designs. Langstreckige Läsionen > 150 mm des ungematchten (N = 37; 29.8%) und gematchten Datensatzes (N = 34; 30.1%) wurden am häufigsten mit Stents des Typus Smart Flex interveniert (siehe Tabellen 6 und 15).

Patientencharakteristika der Studienpopulation				
Datensatz	Total		Total	
	Patientenbasis N _P = 265 ungematcht		Läsionsbasis N _L = 226 gematcht	
	N	%	N	%
Subgruppe (mm)				
< 150	230	86.8	183	81.0
> 150	35	13.2	43	19.0
Körperseite				
rechts	138	52.1	103	45.6
links	127	47.9	123	54.4
Geschlecht				
männlich	157	59.2	117	51.8
weiblich	108	40.8	109	48.2
Diabetes mellitus				
ja	110	41.5	89	39.4
nein	155	58.5	137	60.6
arterielle Hypertonie				
ja	216	81.5	205	90.7
nein	49	18.5	21	9.3
Dyslipidämie				
ja	151	57.0	140	61.9
nein	114	43.0	86	38.1

Tabelle 32: Verteilung der kategorialen Patientencharakteristika in der gesamten Studienpopulation.

Sinus Repo zeigt im Originaldatensatz basierend auf 315 Läsionen den höchsten Prozentanteil femoraler Index-Läsionen (N = 43; 84.3%), Smart Flex die höchste absolute Anzahl an revsakularisierten femoralen Läsionen (N = 68; 54.8%), während der Astron Pulsar die meisten poplitealen intervenierten Läsionen aufweist (N = 33; 47.8%). Das Ausmaß der Kalzifikation sowie die Lokalisation der Läsion sind inhomogen unter den einzelnen Stent-Typen verteilt. Supera schließt die meisten Läsionen mit starker Verkalkung mit ein (N = 35; 49.3%) (siehe Tabellen 8 und 16). Betrachtet man die Studienpopulation beider Datensätze, so sind die femoralen Läsionen mit 171 (54.3%) Läsionen im ungematchten und 124 (54.9%) Läsionen im gematchten Datensatz überrepräsentiert (Tabelle 33).

Im Originaldatensatz mit N_L = 315 Beobachtungen betrug die durchschnittliche Läsionslänge 76.68 ± 70.27 mm. Die Läsionslänge im gematchten Datensatz mit N_L = 226 Beobachtungen schwankte erheblich zwischen 7.00 bis 340.00 mm in der Hauptgruppe und 1.00 bis 363.00

mm in der Kontrollgruppe mit einer durchschnittlichen Läsionslänge von 86.92 ± 75.76 mm (siehe Tabellen 9, 17, 18 und Tabelle 34).

Läsionscharakteristika der Studienpopulation				
Datensatz	Total		Total	
	Läsionsbasis N _L = 315		Läsionsbasis N _L = 226	
	ungematcht		gematcht	
	N	%	N	%
Lokalisation der Läsion				
femoral	171	54.3	124	54.9
femoropopliteal	78	24.8	51	22.6
popliteal	66	21.0	51	22.6
Kalzifikation der Läsion				
keine	113	35.9	90	39.8
moderat	113	35.9	84	37.2
stark	89	28.3	52	23.0

Tabelle 33: Verteilung der kategorialen Läsionscharakteristika in der gesamten Studienpopulation.

Läsionscharakteristika der Studienpopulation								
Datensatz	Total				Total			
	Läsionsbasis N _L = 315				Läsionsbasis N _L = 226			
	ungematcht				gematcht			
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.	SD
Läsionslänge (mm)	1.00	76.68	363.00	70.27	1.00	86.92	363.00	75.76

Tabelle 34: Verteilung der kontinuierlichen Läsionscharakteristika in der gesamten Studienpopulation.

Überwiegend wurden im ungematchten, wie auch im gematchten Datensatz, Ballone mit einem in vitro Durchmesser von 5 mm zur Dilatation sowie Stents mit einem in vitro Durchmesser von 6 mm eingesetzt. Um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen, erhielten 228 (72.4%) der Patienten im Originaldatensatz einen Stent, 64 (20.3%) zwei Stents, 18 (5.7%) drei Stents und 5 (1.6%) vier Stents. Im gematchten Datensatz wurden 158 (69.9%) Läsionen mit einem Stent, 50 (22.1%) Läsionen mit zwei Stents, 13 (5.8%) Läsionen mit drei Stents und 5 (2.2%) Läsionen mit vier Stents versorgt (Tabelle 35). Die Gesamtstentstrecke belief sich in vivo im Originaldatensatz auf 94.27 ± 75.30 mm. Im gematchten Datensatz betrug sie durchschnittlich 104.70 ± 81.70 mm, wobei der Smart Flex-Stent sowohl im ungematchten als auch im gematchten Datensatz im Mittel die längste mit Stents versorgte Gefäßstrecke vorweist (Tabelle 36).

Prozeduralcharakteristika der Studienpopulation				
Datensatz	Total		Total	
	Läsionsbasis N _L = 315		Läsionsbasis N _L = 226	
	ungematcht		gematcht	
	N	%	N	%
Ballongröße (mm)				
2.5	1	0.3	–	–
3	3	1.0	2	0.9
3.5	2	0.6	–	–
4	55	17.5	39	17.3
5	203	64.4	149	65.9
6	31	9.8	22	9.7
7	3	1.0	2	0.9
8	1	0.3	1	0.4
N/A	16	0.3	11	4.9
Anzahl der Stents				
1	228	72.4	158	69.9
2	64	20.3	50	22.1
3	18	5.7	13	5.8
4	5	1.6	5	2.2
größter Stent- durchmesser (mm)				
4	24	7.6	11	4.9
5	78	24.8	51	22.6
6	200	63.5	154	68.1
7	11	3.5	8	3.5
8	2	0.6	2	0.9

Tabelle 35: Verteilung der kategorialen Prozeduralcharakteristika in der gesamten Studienpopulation.

Prozeduralcharakteristika der Studienpopulation							
Datensatz	Total				Total		
	Läsionsbasis N _L = 315				Läsionsbasis N _L = 226		
	ungematcht				gematcht		
	Min.	Mittel	Max.	SD	Min.	Mittel	Max.
Gesamtstentstrecke (mm)	15.00	94.27	452.00	75.30	17.00	104.70	452.00
							81.70

Tabelle 36: Verteilung der kontinuierlichen Prozeduralcharakteristika in der gesamten Studienpopulation.

Alle Interventionen wurden erfolgreich unter gleichen Bedingungen mit derselben Zugangstechnik von einem erfahrenen Interventionalisten durchgeführt. Jene vier Patienten (3.2%) der Hauptgruppe, die Stent-bedingte Major-Komplikationen erfuhren, litten an einer CLI im pAVK-Stadium III oder IV nach Fontaine und besaßen entweder kein oder lediglich ein Abstromgefäß am Unterschenkel, welche jeweils in derselben Sitzung mitbehandelt wurden. Direkte Vergleichswerte für Stent-bedingte Komplikationen sind in der Literatur schwerlich ausfindig zu machen. Vorrangig wird von Punktions-assoziierten Komplikationen oder

unerwünschten Ereignissen, wie Amputation oder Tod, berichtet. Schillinger et al. führten einen thrombotischen Frühverschluss nach primärer Stent-Implantation von 51 behandelten Läsionen auf (16). Auch unter den 8 (6.5%) bzw. 5 (4.5%) gelisteten Komplikationen der FAST- und FACT-Studien war keine Stent-bedingt (12, 14).

Insgesamt wurden im ungematchten Datensatz 72 (22.9%) der Läsionen sowie 50 (22.1%) der Läsionen im gematchten Datensatz erneut revaskularisiert. Die Langzeitergebnisse der beiden Datensätze sind somit bezüglich der TLR vergleichbar. Im Mittel trat in beiden Datensätzen nach etwa neun Monaten eine Re-Intervention auf (Tabelle 37).

Daten- satz	Tage bis Ereignis (TLR = 1)									
	Total					Total				
	Läsionsbasis N _L = 315 ungematcht					Läsionsbasis N _L = 226 gematcht				
	N	Min.	Mittel	Max.	SD	N	Min.	Mittel	Max.	SD
TLR = 1	72	1.00	168.25	359.00	105.00	50	1.00	163.26	359.00	113.66
TLR = 0	243	1.00	314.56	365.00	107.65	176	1.00	304.58	365.00	114.22
Total	315	1.00	281.12	365.00	123.33	226	1.00	273.31	365.00	128.13

Tabelle 37: Deskription zu den Tagen bis Ereigniseintritt (TLR = 1) in der gesamten Studienpopulation.

Obwohl der Smart Flex in der GEE des Originaldatensatzes dem Supera hinsichtlich der stattgefundenen TLRs nach 12 Monaten unterlegen ist, bietet er im Vergleich zum Kontrollstent des gematchten Datensatzes ein signifikant besseres Ergebnis ($p = 0.0011$). Dieser Effekt lässt sich präsumtiv auf das Pooling aller Stent-Typen im PSM zurückführen (Tabellen 24 und 25). Auch nach Berechnung des Kaplan-Meier-Schätzers sowie des Log-Rank erzielt der Smart Flex bezogen auf die Zeit bis zum Eintritt einer TLR ein schlechteres Ergebnis als der Supera. Zusätzlich weist der Smart Flex auch im Log-Rank-Vergleich mit dem Astron Pulsar keine überlegene Time-to-TLR auf (Abbildung 15 und Tabelle 27). Gemessen am gepoolten Vergleichsstent des gematchten Datensatzes zeigt der Smart Flex innerhalb des ersten postinterventionellen Jahres jedoch eine Superiorität ($p = 0.0204$) (Abbildung 16 und Tabelle 29). Wie bereits oben erwähnt gilt zu beachten, dass Beobachtungen ohne Follow-Up zensiert wurden und das Ergebnis der Ereigniszeitanalysen aufgrund dessen verzerrt ist. Zur Abschätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die Zeit bis zum Eintritt einer TLR wurde zunächst die Cox-Regression mit nur einer Kovariable, dem Stent-Typ, berechnet. Verglichen mit dem Smart Flex wies der Supera bei einem negativen Parameter Estimate eine HR von 0.784 auf. Ein p-Wert von 0.5461 spricht dafür, dass auch hier der Smart Flex keinen Vorteil zum Supera liefert. Zwar besitzt der Astron Pulsar durch die HR von 1.781 augenscheinlich eine höhere TLR-Rate als der Smart Flex, jedoch besteht durch den p-Wert von 0.0892 keine statistische Signifikanz (Tabelle 30). Neben dem bereits bekannten Einflussfaktor des Stent-Typs, stellte sich die Frage, welche Kovariablen (Geschlecht, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Lokalisation der Läsion, Kalzifikation der Läsion

und Länge der Läsion) zusätzlich eine Auswirkung auf den Endpunkt TLR haben. Als einzige aller in die schrittweise Regression eingegangener Kovariablen erwies sich die Läsionslänge mit einer HR von 1.005 als signifikant ($p = 0.0039$). Daraus lässt sich schließen, dass mit zunehmender Länge der Läsion geringfügig früher eine TLR eintritt (Tabelle 31).

6.2 Limitierende Faktoren

Trotz des PSMs handelt sich es um eine rein retrospektive Studie durchgeführt von einem Interventionalisten, mit der Gefahr für einen systematischen Fehler. Zur Überprüfung der fortwährenden Effektivität des Smart Flex bedarf es prospektiver multizentrischer RCT mit Langzeit-Follow-Up. Unbekannte Confounder können nach wie vor nur in RCTs gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt werden, da das PSM nur für bekannte und tatsächlich gemessene Kovariablen adjustieren kann. Eine weitere Schwäche des PSM besteht darin, dass Patienten ohne Matching-Partner ausgeschlossen werden, wodurch die Fallzahl reduziert wird und die statistische Auswertung an Power einbüßt. Andernfalls muss, wie in dieser Arbeit, eine höhere maximale Abweichung erlaubt werden, um alle Beobachtungen in der Analyse behalten zu können.

Die TLR, definiert als wiederholte Revaskularisation der Index-Läsion innerhalb eines bestimmten Zeitabschnittes, gibt näherungsweisen Aufschluss über die postinterventionelle Offenheitsrate. Da die Stenosen und/oder Okklusionen mit suffizienter Kollateralisation nach Leidensdruck des Patienten und seiner klinischen Symptomatik behandelt werden, spricht man exakter auch von der clinically-driven target lesion revascularization (cdTLR). Dies bedeutet, dass es sehr wohl höhergradige Stenosen geben kann, die, obwohl sie sonographisch oder angiographisch darstellbar sind, klinisch inapparent sind und daher nicht interveniert werden.

Zur genauen Bestimmung der Offenheitsrate ist eine sonographische oder angiographische Ermittlung der Anzahl von Re-Stenosen erforderlich. Diese gibt an, wie viel Prozent der Läsionen, die eine Intervention erfuhren, nach einem Jahr noch keine über 50%-ige Re-Stenose besitzen. Für die Überprüfung des dauerhaften Erfolges wäre in dieser Studie ein sonographisches Follow-Up der revaskularisierten Läsionen zur Feststellung von Re-Stenosen und daraus folgend der Offenheitsrate wünschenswert gewesen.

Viele Parameter, wie das pAVK-Stadium, der Raucherstatus oder die medikamentöse Nachsorge, wurden nicht in beiden Gruppen erfasst und standen deshalb nicht für die statistische Auswertung zur Verfügung. Nicht angegebene Daten zum Risikoprofil oder Follow-Up der Patienten führten weiterhin zum Ausschluss jener Beobachtungen aus dem PSM (siehe Abbildung 12) und somit zu einer deutlichen Reduktion der Fallzahl in Haupt- und

Kontrollgruppe. Hierunter kann zum einen erneut die Teststärke leiden, zum anderen erscheinen die zensierten Überlebenskurven der Kaplan-Meier-Analyse besser, als sie es tatsächlich sind.

Vor allem multimorbide Hochrisikopatienten in den pAVK-Stadien III und IV profitieren von der schonenderen endovaskulären Therapie. Sie sind jedoch im Patientenkollektiv der Hauptgruppe unterrepräsentiert, da rund zwei Drittel der behandelten Patienten ein Stadium II b aufwiesen (siehe Tabelle 6). Zusätzlich stellen die inhomogene Verteilung der intervenierten Gefäßstellen und des Ausmaßes der Kalzifikation der Läsionen unter den einzelnen Stent-Typen einschränkende Faktoren dieser Arbeit dar. Weiterhin anzumerken ist, dass im Gegensatz zu den restlichen Stent-Typen, 40% der verwendeten Astron Pulsar-Stents ein 4 F-Design besaßen. Die kleineren Stents können zusätzlich einen Einfluss auf die Stabilität der Gefäßstütze ausüben.

6.3 Vergleichswerte aus der Literatur

Der Vergleich mit publizierten Daten zum Smart Flex ist kaum möglich, da bis zum jetzigen Zeitpunkt keine fundierten Studien für die Anwendung des Stents im femoropoplitealen Gefäßsegment existieren. Zurzeit wird der Stent zwar aus den U.S.A. vertrieben, jedoch findet er nur in Europa, dem Nahen Osten und Afrika Anwendung. Die Evaluation of Safety and Efficacy des Smart Flex, welche für das Premarket Approval der Food and Drug Administration (FDA) erforderlich ist, ist laut der Datenbankabfrage ClinicalTrials.gov noch nicht abgeschlossen (113).

Ein Großteil der im folgenden Abschnitt genutzten Literatur beinhaltet daher prospektive multizentrische Single-Arm-Studien oder randomisierte PTA-Vergleichsstudien von open-cell BMS. Aufgrund der unterschiedlichen Größe beider Datensätze dieser Arbeit gestaltet sich die Gegenüberstellung diffizil. Gray et al. (STROLL-Studie) sowie Garcia et al. (SUPERB-Studie) bieten jedoch diesbezüglich einen sehr guten Vergleich, ihre Studien umfassen ein beinahe gleich großes Patientenkollektiv (Tabelle 38) (13, 114). Mit durchschnittlich 72.49 Jahren im Originaldatensatz und 72.44 Jahren im gematchten Datensatz ist das Patientenkollektiv etwas älter als in den gängigsten Single-Arm- und PTA-Vergleichsstudien (siehe Tabelle 38) von Nitinol-Stents, in welchen meist ein Durchschnittsalter zwischen 65.0 bis 71.0 Jahren verzeichnet wurde. Im Unterschied zu dem Patientenkollektiv dieser Arbeit, welches vor allem im gematchten Datensatz an intervenierten Männern und Frauen prozentuell ausgeglichen ist, überwiegt meist der Anteil männlicher Patienten. Bei den Risikofaktoren liegt die Prävalenz von Diabetes mellitus in den Vergleichsstudien überwiegend zwischen 35–47% und ist weitestgehend konkordant mit unserem Patientenkollektiv. Der prozentuelle Anteil der arteriellen Hypertonie präsentiert sich durchweg am höchsten und kommt den 81.5% des

Original- bzw. den 90.7% des gematchten Datensatzes sehr nahe. Nur teilweise in Einklang zu bringen ist hingegen die Prävalenz der Dyslipidämie, welche in den verschiedenen Studien mit einer erheblichen Spannweite von 45.1% angegeben wird (9, 13–15, 10, 16, 11, 12, 90, 102, 114). Lediglich vier Arbeiten unterschieden zwischen den intervenierten Abschnitten der AFS, darunter verwendeten nur Schulte et al. (MISAGO-2-Studie) eine Aufteilung in femoral, femoropopliteal und popliteal, mit deutlich mehr femoralen Läsionen als in unseren beiden Datensätzen (10, 11, 13, 15). Ähnliche Werte die mittlere Läsionslänge von 76.7 ± 70.3 mm im Originaldatensatz und 86.9 ± 75.8 mm im gematchten Datensatz dieser Arbeit betreffend finden sich bei Garcia et al. sowie Gray et al., deren Läsionslängen im Durchschnitt bei 78.1 ± 42.8 mm sowie 77.3 ± 35.3 mm liegen. Die jedoch deutlich höhere Standardabweichung der durchschnittlichen Läsionslänge in dieser Arbeit ist am ehesten auf eine stärkere Streuung der Längenwerte (zwischen 1.00 mm und 363.00 mm) einzelner Läsionen zurückzuführen (13, 114). Die Kategorisierung des Verkalkungsgrades erfolgte in allen Vergleichsstudien sehr inhomogen und lässt somit wenig Rückschluss auf die vorliegenden Daten zu (9, 13–15, 10, 16, 11, 12, 90, 102, 114). Während in dieser Arbeit bis zu vier Stents je Läsion eingesetzt wurden, limitieren viele der Studien als Einschlusskriterium die maximale Anzahl der Stents auf zwei pro Läsion (9, 11, 102, 114). Zeller et al. (FACT-Studie) sowie Krankenberg et al. (FAST-Studie) applizierten jeweils nur einen Stent pro Läsion und Patient, wodurch weniger Einflussvariablen vorherrschen und die Ergebnisse nachvollziehbarer werden (12, 14). Gegenwärtig liegen vier RCTs (ABSOLUTE, FAST, RESILIENT und SUPER) vor, die open-cell Stent-Designs mit herkömmlicher PTA vergleichen. In diesen reichen die cdTLR-Raten nach 12 Monaten von 12.7–27.4% (13–16). Schillinger et al. geben die höchste cdTLR-Rate (27.4%) an, diese ist auch verglichen mit unseren cdTLR-Raten im Originaldatensatz und gematchten Datensatz um 4.5% bzw. 5.3% höher (16). Unter den Single-Arm-Studien bieten Bosiers et al. (DURABILITY I-Studie) mit einer cdTLR-Rate nach einem Jahr von 20.9% einen mit unseren Daten vergleichbaren Wert (9).

In einer vorangegangenen Vergleichsstudie der datenliefernden Klinik, welche die drei Stent-Designs der Vergleichsgruppe dieser Arbeit beinhaltet, zeigt sich eine gute Korrelation der Ergebnisse beider Arbeiten. Bei den insgesamt 222 Patienten mit einem nahezu identen Durchschnittsalter war der Anteil an Männern mit $N = 142$ um rund 5% bzw. 12% höher, als im originalen und gematchten Datensatz der vorliegenden Arbeit. Hinsichtlich des Risikoprofils im Patientenkollektiv weist die Studie von Treitl et al. zwar eine höhere Prävalenz von Diabetes mellitus ($N = 111$; 50%) auf, jedoch sind die Werte der arteriellen Hypertonie ($N = 166$; 74.8%) und Dyslipidämie ($N = 111$; 50%) verglichen mit beiden Datensätzen dieser Arbeit geringer. Bedeutende Unterschiede in beiden Studien zeigen sich bezüglich der mittleren Läsionslänge: Lag diese im Durchschnitt bei 76.68 ± 70.27 mm im Originaldatensatz und 86.92 ± 75.76 mm im gematchten Datensatz, so wurden in der vorangegangenen Studie im Mittel um 28.6 mm bzw. 38.8 mm kürzere Läsionslängen beschrieben. Auch unter den einzelnen Stent-Typen der

Vorstudie lieferte der Supera mit einer Offenheitsrate von 86.7% und der niedrigsten TLR-Rate nach einem Jahr (13.3%) die besten Langzeitergebnisse (111).

Wichtigen Einfluss auf das Vermögen eines Stents mechanischer Beanspruchung standzuhalten nehmen Material und geometrischer Aufbau. Maleckis et al. untersuchten zwölf gängige Nitinol-Stents für den femoropoplitealen Gefäßbereich in Patienten mit pAVK durch mechanische Laborversuche. Sie unterzogen diese axialer Kompression und Tension, radialer Kompression, Torsion sowie einem Drei-Punkt-Biegeversuch und verglichen die Anpassungsfähigkeit der Gefäßstützen an die eingesetzte Belastung sowie deren geometrische Verformung unter jener. Im axialen Kompressions- und Tensionsversuch lag der Smart Flex (2469 N/m, 543 N/m) unter den rigidesten Modellen, der Supera (94 N/m, 45 N/m) hingegen unter denen mit der geringsten Steifigkeit. In beiden Versuchen zeigte der Smart Flex deutliche geometrische Strukturveränderungen mit signifikanter fokaler Lumenreduktion bei axialer Tension. Fünf der zwölf getesteten Stents, darunter auch der Smart Flex, knickten ein, bevor eine Druckverformung von 25% erreicht wurde. Der Supera und das Absolute Pro Vascular Self-Expanding Stent System (Abbott Vascular Corporation, Santa Clara, CA, USA) hielten indes auch Druckverformungen über 50% stand. Im Drei-Punkt-Biegeversuch wies der Smart Flex (54 N/m) die zweithöchste Biegesteifigkeit auf, ohne dabei eine Kompression des In-Stent Durchmessers zu erfahren. Radial konnten alle Stents bis auf den Supera auf unter 40% ihrer Querschnittsfläche komprimiert werden. Neben dem Supera (959 $\mu\text{Nm}/^\circ$) boten das S.M.A.R.T. CONTROL Vascular Stent System (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA; 87 $\mu\text{Nm}/^\circ$) und der Smart Flex (58 $\mu\text{Nm}/^\circ$) die höchste Drehsteifigkeit. Bei nicht-symmetrischen Designs, wie dem Smart Flex, war diese abhängig von der Rotation im oder gegen den Uhrzeigersinn (93). Obwohl keiner der Stents in den durchgeführten Laborversuchen eine Superiorität vorweisen konnte, ist hiervon ein Rückschluss auf das in vivo Verhalten im Gefäß nur bedingt möglich, zumal die Arterienwandgeometrie interindividuell stark differiert. Um die in vivo Konditionen des femoropoplitealen Gefäßsegments am Modell genauer replizieren zu können, müsste der Standardbelastungsfall eines Stents zusammen mit der umgebenden Arterienwand untersucht werden.

6.4 Alternativen zu Bare-Metal Nitinol-Stents

Die Übertragung des Erfolgs Medikamenten-beschichteter Stents in der interventionellen Koronartherapie auf das femoropopliteale Gefäßsystem scheint ein weiterer Schritt zur Reduktion von Re-Stenosen durch neointimale Hyperplasie zu sein. Im Vergleich Sirolimus-beschichteter und unbeschichteter Stents stellten Duda et al. bei 6 Monaten eine binäre Re-Stenoserate von 0.0% in der DES-Gruppe und 23.5% in der BMS-Gruppe fest ($p = 0.10$). Nach

weiteren 18 Monaten betrug die binäre Re-Stenoserate 22.9% in der Sirolimus-Gruppe sowie 21.1% in der BMS-Gruppe ($p = 1.00$). Auch die SIROCCO II-Studie lieferte ähnliche Ergebnisse einer binären Re-Stenoserate nach 6 Monaten von 0.0% in der Gruppe beschichteter und 7.7% in der Gruppe unbeschichteter Stents ($p = 0.49$) (79, 80, 115). Obwohl in keiner der beiden Studien anlässlich der guten Ergebnisse des BMS ein signifikanter Unterschied in der Re-Stenoserate feststellbar war, profitierten mittel- und langstreckige Läsionen des femoropoplitealen Gefäßabschnittes dennoch im mittelfristigen Verlauf klinisch und morphologisch von der Anwendung Sirolimus-beschichteter Nitinol-Stents. Dies gilt sowohl für die primäre, als auch für die sekundäre Implantation von DES zur Prävention von Re-Stenosen durch neointimale Hyperplasie (79, 80, 116).

Paclitaxel-beschichtete Stents zeigten nach 12 Monaten eine Überlegenheit in der primären Offenheitsrate von 83.1% versus PTA mit 32.8% ($p < 0.001$). Für Läsionen der Gruppe TASC C und D konnte die Single-Arm Zilver PTX-Studie eine primäre Offenheitsrate von 77.6% nachweisen (81, 116).

Die S3-Leitlinie äußert sich zu Medikamenten-beschichteten Stents nicht mit festen Empfehlungen Stand der derzeitigen Datenlage (6). Weitere Langzeitstudien sind daher nötig, um den Stellenwert von DESs in der femoropoplitealen Gefäßregion abschließend zu bewerten.

Erste fundierte Erfolge verbucht die Therapie langstreckiger Läsionen mit gecoverten Stentgrafts. Die GORE VIABAHN Endoprosthese (W. L. Gore & Associates Incorporated, Newark, DEL, USA) ist eine flexible, selbstexpandierende Endoprothese mit ePTFE-Auskleidung und externem Nitinol-Gerüst entlang der gesamten Stentlänge. Sie ist ohne oder mit einer Beschichtung aus einem kovalent gebundenem Heparin-Analogon verfügbar. In der VIASTAR-Studie zeigten primär implantierte, Heparin-beschichtete Stentgrafts bei langstreckigen femoropoplitealen Läsionen ≥ 20 cm im Vergleich zu BMS nach einem Jahr sowohl eine bessere primäre Offenheitsrate als auch bessere klinische Ergebnisse (117). Obwohl für femoropopliteale Läsionen < 20 cm nach einem Jahr primäre und sekundäre Offenheitsraten von 73% und 92% nachgewiesen wurden, konnte nach drei Jahren kein signifikanter Nutzen gegenüber herkömmlicher Nitinol-Stents festgestellt werden (118, 119). Auch der Vergleich der chirurgischen Anlage eines Kunststoff-Bypasses im P1-Segment der A. poplitea mit dem ePTFE/Nitinol-Stentgraft zeigte bei langstreckigen Läsionen keine Signifikanz der primären und sekundären Offenheitsrate im Verlauf von vier Jahren (120). Shackles et al. untersuchten den Einfluss einer kniegelenksüberschreitenden Implantation des GORE VIABAHN. Nach einem Jahr zeigten die 89 oberhalb und 38 unterhalb des Kniegelenks endenden Stentgrafts eine primäre Offenheitsrate von 67.7% und 47.02% ($p = 0.0092$). Neben einer signifikant geringeren Offenheitsrate der gelenksüberschreitend implantierten Endoprothesen, lag zudem die Major-Amputationsrate deutlich höher als in der Kontrollgruppe (121).

Vielversprechende Langzeitdaten in sowohl femoropoplitealen, als auch poplitealen Gefäßabschnitten liefert der nur partiell mit ePTFE gecoverte GORE TIGRIS Vascular Stent (W. L. Gore & Associates Incorporated, Newark, DEL, USA). Konzipiert, um die Vorteile gecoverter Stentgrafts und ungecoverter Nitinol-Stents zu vereinen, ist er analog zur VIABAHN Endoprothese mit einem kovalent gebundenem Heparin-Analogon beschichtet. In ihrer retrospektiven Studie erzielten Piorkowski et al. im femoropoplitealen Segment mit dem TIGRIS eine primäre Offenheitsrate von 85.5% nach 12 Monaten. Von ähnlichen Offenheitsraten nach einem Jahr berichteten auch Sibé et al. mit 81.5% (122, 123). Bei durchschnittlich längeren Läsionen und einer rein poplitealen Anwendung zeigte sich hingegen nach 12 Monaten eine Offenheitsrate von 69.5% (124).

Eine abschließende Bewertung der Stentgrafts erlauben aber erst randomisierte Langzeitstudien mit entsprechender Größe der Patientenkohorten. Für die routinemäßige endovaskuläre Intervention ist der BMS noch immer die kosteneffektivste und am besten untersuchteste Wahl (111).

Studie	Jahr	Studienart	Stent	Patienten/ Läsionen/ Stents (N)	Anteil Männer (%)	mittleres Alter (Jahre)	Diabetes mellitus (%)	arterielle Hypertonie (%)	Dyslipid- ämie (%)	mittlere Läsionslänge (mm)	cdTLR 12 Monate (%)
FACT (12)	2008	Single-Arm	Conformexx (Bard)	110/110/110	68.2	68.0 ± 9.0	42.7	78.2	68.1	59.1 ± 58.7	7.4
DURABILITY I (9)	2009	Single-Arm	Protégé EverFlex (ev3)	151/151/161	73.5	67.8 ± 10.3	45.7	79.5	70.1	96.4 ± 26.8	20.9
MISAGO-2 (11)	2012	Single-Arm	Misago (Terumo)	744/750/945	66.7	68.6 ± 10.2	35.0	68.4	46.9	63.9 ± 37.4	10.1
DURABILITY II (10)	2013	Single-Arm	Protégé EverFlex (ev3)	287/287/303	66.2	67.7 ± 10.7	42.5	88.2	86.1	109.6 ± 45.0	13.9
4-EVER (102)	2013	Single-Arm	Astron Pulsar (Biotronik)	120/120/124	68.3	71.0 ± 9.7	35.8	65.8	55.0	71.0 ± 45.9	10.7
STROLL (114)	2015	Single-Arm	S.M.A.R.T. CONTROL (Cordis)	250/250/274	61.6	67.7 ± 10.3	47.2	88.8	87.4	77.3 ± 35.3	12.3
SUPERB (13)	2015	Single-Arm	SUPERA (Abbott)	264/264/280	63.6	68.7 ± 10.0	43.5	93.9	86.7	78.1 ± 42.8	11.1
ABSOLUTE (16)	2006	BMS vs. PTA	Dynalink (Guidant)	51/51/87	59.0	65.0 ± 10.0	43.0	94.0	92.0	101.0 ± 75.0	27.4
FAST (14)	2007	BMS vs. PTA	Luminexx (Bard)	123/123/123	62.6	67.0 ± 9.0	35.8	82.9	60.2	45.2 ± 27.9	14.9
RESILIENT (15)	2010	BMS vs. PTA	LifeStent (Bard)	134/153/209	70.9	68.0 ± 10.0	38.1	83.6	79.9	70.5 ± 44.3	12.7
SUPER (90)	2013	BMS vs. PTA	S.M.A.R.T. CONTROL (Cordis)	74/74/–	78.4	65.9 ± 9.0	31.1	66.2	–	123.0 ± 54.3	12.5

Tabelle 38: Übersicht zu den relevantesten Studien verschiedener Nitinol-Stents. Bis auf den Supera handelt es sich bei allen Stents um open-cell Designs.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Da die Prävalenz von Gefäßerkrankungen durch die Multimorbidität des stetig älter werdenden Patientenkollektivs steigt, nimmt die Relevanz von endovaskulären Verfahren, die eine schonendere Behandlung der betroffenen Gefäßabschnitte ermöglichen, zu. Eine der am häufigsten angewandten Therapiemöglichkeiten von arteriosklerotischen Läsionen stellt die Revaskularisation mittels Stent-Angioplastie dar. Hauptnachteil bei der Versorgung von Läsionen mit Stents sind nach wie vor Re-Stenosen der Index-Läsion, die den Langzeiterfolg besonders bei langstreckigen Stenosen und/oder Okklusionen im femoropoplitealen Bereich reduzieren (50). Maßgebend am Auftreten von Re-Stenosen scheint der geometrische Aufbau eines Stents beteiligt zu sein. Klinische Studien, die selbstexpandierende Nitinol-Stents mit unterschiedlichen geometrischen Designs hinsichtlich ihrer Offenheitsrate vergleichen, sind hingegen überschaubar (91–93).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Langzeitergebnisse des S.M.A.R.T. Flex Vascular Stent System (Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA) bei der Therapie femoropoplitealer arteriosklerotischer Gefäßläsionen in Patienten mit pAVK mit anderen selbstexpandierenden Nitinol-Stents unterschiedlichen geometrischen Aufbaus zu vergleichen. In einer retrospektiven monozentrischen Arbeit wurden hierfür 96 konsekutiv intervenierte Patienten, die von Juni 2013 bis September 2016 einen Stent des Typus Smart Flex erhielten, aus der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Radiologie (bis 06/2017 Institut für klinische Radiologie) an der Ludwig-Maximilians-Universität München erhoben. Das Hauptaugenmerk lag bei der Gegenüberstellung zu der Vergleichsgruppe mit drei Stents unterschiedlichen Designs einer bereits bestehenden Arbeit auf der TLR-Rate nach den ersten 12 postinterventionellen Monaten. Alle statistischen Analysen wurden im Originaldatensatz und gematchten Datensatz, dessen Ziel es war durch PSM den Bias von Kovariablen auf das Ergebnis zu minimieren, berechnet.

Die geringsten TLR-Raten boten im Originaldatensatz sowohl der Smart Flex (N = 16; 12.9%), als auch der Supera (N = 10; 14.1%). In der GEE lieferte der Supera signifikant geringere TLR-Raten als der Smart Flex. Dies bestätigte sich ebenfalls in den Kaplan-Meier-Kurven und durch den Log-Rank-Test. Auch hinsichtlich der Zeit bis zum Eintritt einer TLR ist der Supera dem Smart Flex überlegen. Eine deutlich schlechtere TLR-Rate als der Smart Flex lieferte jedoch der Astron Pulsar (N = 19; 27.5%) und konnte auch in der Cox-Regression kein signifikant bessere Time-to-TLR im Vergleich zu den anderen beiden Stents zeigen. Durchweg die schlechtesten Ergebnisse zeigte der Sinus Repo in allen durchgeführten Tests. Im gematchten Datensatz überzeugte der Smart Flex in allen durchgeführten Analysen mit signifikant besseren Werten gegenüber dem gepoolten Kontrollstent der Vergleichsgruppe. Die Stent-bedingte Major-Komplikationsrate betrug in der Hauptgruppe 3.2%. Zusätzlich zu dem Einfluss der verschiedenen Stent-Typen auf die Zeit bis zum Eintritt einer TLR, konnte anhand der

Regressionsanalyse zusätzlich ein geringer Einfluss der Läsionslänge festgestellt werden. Aufgrund der inhomogenen Datenstruktur beider Gruppen, empfiehlt es sich die Langzeitergebnisse durch eine RCT mit angemessener Fallzahl zu überprüfen.

Obgleich die Offenheitsrate einen wichtigen Aspekt bei der Selektion des Stent-Typs darstellt, gehen weitere Kriterien, die nicht in direktem Zusammenhang mit den in dieser Arbeit untersuchten Endpunkten stehen, in die Auswahl des passenden Stent-Designs mit ein. Neben den Kosten zählt hierzu auch die Komplexität der Stent-Anwendung, bei welcher das Freisetzungssystem eine wichtige Rolle spielt. In domo wird das gängige Freisetzungssystem als effizient und sicher für den klinischen Routineeinsatz bewertet, wohingegen die Anwendung von Stent-Typen mit alternativen Freisetzungssystemen bislang den erfahreneren Interventionalisten vorbehalten bleibt.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Organization. World Health Statistics 2017: Monitoring Health for the Sustainable Development Goals; 2017.
2. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2015; Fachserie 12 Reihe 6.2.1.
3. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland 2015; Fachserie 12 Reihe 4.
4. Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten 2015; Fachserie 12 Reihe 7.2.1.
5. Radeleff BA, Herausgeber. Angiofibel: Interventionelle angiographische Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
6. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA). Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: S3-Leitlinie; Version 30.11.2015.
7. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ, Herausgeber. Diagnostische und Interventionelle Radiologie. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011.
8. Debus ES, Gross-Fengels W, Herausgeber. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
9. Bosiers M, Torsello G, Gißler H-M, Ruef J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T et al. Nitinol Stent Implantation in Long Superficial Femoral Artery Lesions: 12-Month Results of the DURABILITY I Study. *Journal of Endovascular Therapy*. 2009; 16(3):261–9.
10. Matsumura JS, Yamanouchi D, Goldstein JA, Pollock CW, Bosiers M, Schultz GA et al. The United States Study for Evaluating Endovascular Treatments of Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal By using the Protégé Everflex Nitinol Stent System II (DURABILITY II). *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 58(1):73–83.e1.
11. Schulte K-L, Kralj I, Gissler HM, Bagnaschino LA, Buschmann I, Pernès J-M et al. MISAGO 2: One-Year Outcomes After Implantation of the Misago Self-Expanding Nitinol Stent in the Superficial Femoral and Popliteal Arteries of 744 Patients. *Journal of Endovascular Therapy*. 2012; 19(6):774–84.
12. Zeller T, Tiefenbacher C, Steinkamp HJ, Langhoff R, Wittenberg G, Schlüter M et al. Nitinol Stent Implantation in TASC A and B Superficial Femoral Artery Lesions: The Femoral Artery Conformexx Trial (FACT). *Journal of Endovascular Therapy*. 2008; 15(4):390–8.
13. Garcia L, Jaff MR, Metzger C, Sedillo G, Pershad A, Zidar F et al. Wire-Interwoven Nitinol Stent Outcome in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: Twelve-Month Results of the SUPERB Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(5):e000937.
14. Krankenberg H, Schlüter M, Steinkamp HJ, Bürgelin K, Scheinert D, Schulte K-L et al. Nitinol Stent Implantation Versus Percutaneous Transluminal Angioplasty in Superficial Femoral Artery Lesions up to 10 cm in Length: The Femoral Artery Stenting Trial (FAST). *Circulation*. 2007; 116(3):285–92.

15. Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, Lammer J, Carpenter J, Buchbinder M et al. Nitinol Stent Implantation Versus Balloon Angioplasty for Lesions in the Superficial Femoral Artery and Proximal Popliteal Artery: Twelve-Month Results From the RESILIENT Randomized Trial. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2010; 3(3):267–76.
16. Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W et al. Balloon Angioplasty versus Implantation of Nitinol Stents in the Superficial Femoral Artery. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 354(18):1879–88.
17. Ludwig M, Rieger J, Ruppert V, Herausgeber. *Gefäßmedizin in Klinik und Praxis: Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2007; 33(1):1–75.
19. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases (Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries): The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011; 32(22):2851–906.
20. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004; 172(1):95–105.
21. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A et al. Prevalence of peripheral arterial disease - Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *European Journal of Epidemiology*. 2006; 21(4):279–85.
22. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, Macintyre CCA, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: Prevalence of Asymptomatic and Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the General Population. *International Journal of Epidemiology*. 1991; 20(2):384–92.
23. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) [Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation]. *Circulation*. 2006; 113(11):e463–654.

24. Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink M-L, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2004; 40(6):1158–65.
25. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, DeSalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2005; 28(8):1981–7.
26. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141(6):421–31.
27. Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CCA, Cawood EHH, Prescott RJ et al. Smoking, Lipids, Glucose Intolerance, and Blood Pressure as Risk Factors for Peripheral Atherosclerosis Compared with Ischemic Heart Disease in the Edinburgh Artery Study. *American Journal of Epidemiology*. 1992; 135(4):331–40.
28. Kannel WB, McGee DL. Update on Some Epidemiologic Features of Intermittent Claudication: The Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1985; 33(1):13–8.
29. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO et al. Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study: Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993; 88(3):837–45.
30. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013; 34(28):2159–219.
31. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronek A. The epidemiology of peripheral arterial disease: Importance of identifying the population at risk. *Vascular Medicine*. 1997; 2(3):221–6.
32. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. *Circulation*. 1996; 94(11):3026–49.
33. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1992; 326(6):381–6.
34. Sikkink CJJM, van Asten WNJC, van 't Hof MA, van Langen H, van der Vliet JA. Decreased ankle/brachial indices in relation to morbidity and mortality in patients with peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*. 1997; 2(3):169–73.
35. Herold G, Herausgeber. Herold Innere Medizin 2014. 1. Aufl. Köln: Gerd Herold; 2014.
36. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Herausgeber. Innere Medizin. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2013. (Duale Reihe).
37. Seiderer-Nack J, Sternfeld A, Herausgeber. Anamnese und körperliche Untersuchung. 3. Aufl. Berlin: Lehmanns Media; 2012.

38. Fießl HS, Middeke M, Herausgeber. Anamnese und klinische Untersuchung. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018. (Duale Reihe).
39. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2006; 44(3):531–6.
40. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM et al. Different Calculations of Ankle-Brachial Index and Their Impact on Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008; 118(9):961–7.
41. Cao P, Eckstein HH, de Rango P, Setacci C, Ricco J-B, de Donato G et al. Chapter II: Diagnostic Methods. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 42(2):S13–S32.
42. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 58(19):2020–45.
43. Diehm C, Darius H, Pittrow D, Allenberg JR. Knöchel-Arm-Index: Ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005; 102(34-35):2310–4.
44. Boström A, Karacagil S, Lofberg A-M, Ljungman C, Nyman R, Logason K et al. Selection of Patients with Lower Limb Arterial Occlusive Disease for Endovascular Treatment of the Iliac Arteries with Duplex Scanning. *Vascular and Endovascular Surgery*. 2001; 35(6):437–42.
45. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *British Medical Journal*. 2007; 334(7606):1257–65.
46. Leiner T, Kessels AGH, Nelemans PJ, Vasbinder GBC, Haan MW de, Kitslaar PEJHM et al. Peripheral Arterial Disease: Comparison of Color Duplex US and Contrast-enhanced MR Angiography for Diagnosis. *Radiology*. 2005; 235(2):699–708.
47. Martin ML, Tay KH, Flak B, Fry PD, Doyle DL, Taylor DC et al. Multidetector CT Angiography of the Aortoiliac System and Lower Extremities: A Prospective Comparison with Digital Subtraction Angiography. *American Journal of Roentgenology*. 2003; 180(4):1085–91.
48. Cronenwett JL, Johnston KW, Herausgeber. *Rutherford's Vascular Surgery*. 8. Aufl. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014.
49. Goldyn GL, Herausgeber. *Praxishandbuch Angiographie: Spektrum der Diagnostik und Interventionen*. 2. Aufl. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
50. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*. 1997; 2(3):243–51.

51. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013; 34(39):3035–87.
52. Catapano AL, Reiner Ž, de Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217(1):S1–44.
53. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6):815S–843S.
54. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *British Medical Journal*. 2002; 324(7330):71–86.
55. Kang JL, Patel VI, Conrad MF, Lamuraglia GM, Chung TK, Cambria RP. Common femoral artery occlusive disease: Contemporary results following surgical endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery*. 2008; 48(4):872–7.
56. Steinacker JM, Liu Y, Hanke H. Körperliche Bewegung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002; 99(45):3018–3025.
57. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005; 366(9501):1925–34.
58. AbuRahma AF, Robinson PA, Holt SM. Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses. *Surgery*. 1999; 126(4):594–602.
59. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: A prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *Journal of Vascular Surgery*. 2000; 32(2):268–77.
60. Klinkert P, van Dijk PJE, Breslau PJ. Polytetrafluoroethylene Femorotibial Bypass Grafting: 5-year Patency and Limb Salvage. *Annals of Vascular Surgery*. 2003; 17(5):486–91.
61. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; (1):CD006544.
62. Creutzig A, Lehmacher W, Elze M. Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA: Zeitschrift für Gefäßkrankheiten*. 2004; 33(3):137–44.
63. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie e.V. (DGNC). Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen: S3-Leitlinie; Version 31.07.2013.

64. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; (2):CD004001.
65. Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronisch venöse Insuffizienz: S3-Leitlinie; Version 12.06.2012.
66. Rieger H, Schoop W, Herausgeber. Klinische Angiologie. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1998.
67. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction: Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. Circulation. 1964; 30(5):654–70.
68. Dotter CT. Transluminally-placed Coilspring Endarterial Tube Grafts: Long-term Patency in Canine Popliteal Artery. Investigative Radiology. 1969; 4(5):329–32.
69. Vollbracht C, Roth F-J, Strauss AL, Herausgeber. Interventionelle Gefäßtherapie. 1. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt; 2002.
70. Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J. Transluminal Expandable Nitinol Coil Stent Grafting: Preliminary Report. Radiology. 1983; 147(1):259–60.
71. Cragg A, Lund G, Rysavy J, Castaneda F, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K. Nonsurgical Placement of Arterial Endoprostheses: A New Technique Using Nitinol Wire. Radiology. 1983; 147(1):261–3.
72. Stoeckel D, Bonsignore C, Duda S. A survey of stent designs. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies. 2002; 11(4):137–47.
73. Bargel H-J, Schulze G, Herausgeber. Werkstoffkunde. 9. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. (VDI-Buch).
74. Schlager O, Dick P, Sabeti S, Amighi J, Mlekusch W, Minar E et al. Long-Segment SFA Stenting—The Dark Sides: In-Stent Restenosis, Clinical Deterioration, and Stent Fractures. Journal of Endovascular Therapy. 2005; 12(6):676–84.
75. Moore WS, Ahn SS, Herausgeber. Endovascular Surgery. 4. Aufl. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010.
76. Allie DE, Herbert CJ, Walker CM. Nitinol Stent Fractures in the SFA: The biomechanical forces exerted on the SFA provide a “stiff” challenge to endovascular stenting. Endovascular Today. 2004; 3(7):22–34.
77. Poulson W, Kamenskiy A, Seas A, Deegan P, Lomneth C, MacTaggart J. Limb flexion-induced axial compression and bending in human femoropopliteal artery segments. Journal of Vascular Surgery. 2018; 67(2):607–13.
78. Scheinert D, Scheinert S, Sax J, Piorkowski C, Bräunlich S, Ulrich M et al. Prevalence and Clinical Impact of Stent Fractures After Femoropopliteal Stenting. Journal of the American College of Cardiology. 2005; 45(2):312–5.

79. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A et al. Sirolimus-Eluting versus Bare Nitinol Stent for Obstructive Superficial Femoral Artery Disease: The SIROCCO II Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2005; 16(3):331–8.
80. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V et al. Drug-Eluting and Bare Nitinol Stents for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral Artery: Long-term Results From the SIROCCO Trial. *Journal of Endovascular Therapy*. 2006; 13(6):701–10.
81. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB et al. Paclitaxel-Eluting Stents Show Superiority to Balloon Angioplasty and Bare Metal Stents in Femoropopliteal Disease: Twelve-Month Zilver PTX Randomized Study Results. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2011; 4(5):495–504.
82. Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster MWI et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *The Lancet*. 2008; 371(9616):899–907.
83. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S et al. Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly-L-Lactic Acid Coronary Stents in Humans. *Circulation*. 2000; 102(4):399–404.
84. Wholey MH, Finol EA. Designing the Ideal Stent: Stent cell geometry and its clinical significance in carotid stenting. *Endovascular Today*. 2007; 6(3):25–34.
85. Muradin GSR, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MGM. Balloon Dilation and Stent Implantation for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease: Meta-Analysis. *Radiology*. 2001; 221(1):137–45.
86. White CJ, Gray WA. Endovascular Therapies for Peripheral Arterial Disease: An Evidence-Based Review. *Circulation*. 2007; 116(19):2203–15.
87. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C, Achouhan H, Koutsias S, Vretzakis G et al. Hybrid Endovascular and Open Treatment of Severe Multilevel Lower Extremity Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009; 38(5):616–22.
88. Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, Harris LM, Dryjski ML. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2010; 51(6):1425–1435.e1.
89. Cejna M, Thurnher S, Illiasch H, Horvath W, Waldenberger P, Hornik K et al. PTA versus Palmaz Stent Placement in Femoropopliteal Artery Obstructions: A Multicenter Prospective Randomized Study. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001; 12(1):23–31.
90. Chalmers N, Walker PT, Belli A-M, Thorpe AP, Sidhu PS, Robinson G et al. Randomized Trial of the SMART Stent versus Balloon Angioplasty in Long Superficial Femoral Artery Lesions: The SUPER Study. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2013; 36(2):353–61.

91. Müller-Hülsbeck S, Schäfer PJ, Charalambous N, Yagi H, Heller M, Jahnke T. Comparison of Second-Generation Stents for Application in the Superficial Femoral Artery: An In Vitro Evaluation Focusing on Stent Design. *Journal of Endovascular Therapy*. 2010; 17(6):767–76.
92. Park SH, Rha SW, Choi CU, Kim EJ, Oh DJ, Cho YH et al. Efficacy of two different self-expanding nitinol stents for atherosclerotic femoropopliteal arterial disease (SENS-FP trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15(1):355–66.
93. Maleckis K, Deegan P, Poulson W, Sievers C, Desyatova A, MacTaggart J et al. Comparison of femoropopliteal artery stents under axial and radial compression, axial tension, bending, and torsion deformations. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2017; 75:160–8.
94. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK); Version 27.04.2009.
95. Treitl M, Reiser MF, Treitl KM. Stentgestützte Rekanalisation der femoropoplitealen arteriellen Verschlusskrankheit: Einfluss des Stentdesigns auf die Offenheitsrate. *Der Radiologe*. 2016; 56(3):233–9.
96. Cordis Endovascular, a Johnson & Johnson Company, Fremont, CA, USA. Instructions for Use: FlexStent® Femoropopliteal Self-Expanding Stent System; Version 19.09.2013.
97. Abbott Vascular Corporation, Santa Clara, CA, USA. Instructions for Use: Supera® Peripheral Stent System; Version 23.03.2016.
98. OptiMed, Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Deutschland. Instruction for Use: sinus-Repo-Visual 6F; 2016.
99. Biotronik, SE & Co. KG, Berlin, Deutschland. Instruction for Use: Astron Pulsar Self-Expanding Stent; Version 20.04.2016.
100. Zhao HQ, Nikanorov A, Virmani R, Jones R, Pacheco E, Schwartz LB. Late Stent Expansion and Neointimal Proliferation of Oversized Nitinol Stents in Peripheral Arteries. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2009; 32(4):720–6.
101. Freeman JW, Snowhill PB, Noshier JL. A link between stent radial forces and vascular wall remodeling: The discovery of an optimal stent radial force for minimal vessel restenosis. *Connective Tissue Research*. 2010; 51(4):314–26.
102. Bosiers M, Deloose K, Callaert J, Keirse K, Verbist J, Hendriks J et al. 4-French–Compatible Endovascular Material Is Safe and Effective in the Treatment of Femoropopliteal Occlusive Disease: Results of the 4-EVER Trial. *Journal of Endovascular Therapy*. 2013; 20(6):746–56.
103. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Herausgeber. *Radiologie*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2017. (Duale Reihe).
104. Schild H, Mödder U, Herausgeber. *Angiographie*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003. (Referenz-Reihe Radiologie).

105. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guidelines. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2003; 14(9):S199–S202.
106. Kuss O, Blettner M, Börgermann J. Propensity Score: Eine Alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016; 113(35-36):597–603.
107. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*. 1983; 70(1):41–55.
108. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behavioral Research*. 2011; 46(3):399–424.
109. McCullagh P, Nelder JA, Herausgeber. *Generalized Linear Models*. 2. Aufl. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 1989. (Monographs on Statistics and Applied Probability).
110. Burton P, Gurrin L, Sly P. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: An introduction to generalized estimating equations and multilevel mixed modelling. *Statistics in Medicine*. 1998; 17(11):1261–91.
111. Treitl KM, Woerner B, Schinner R, Czihal M, Notohamiprodjo S, Hoffmann U et al. Evolution of patency rates of self-expandable bare metal stents for endovascular treatment of femoro-popliteal arterial occlusive disease: Does stent design matter? *European Radiology*. 2017; 27(9):3947–55.
112. Pan W. Akaike's Information Criterion in Generalized Estimating Equations. *Biometrics*. 2001; 57(1):120–5.
113. U.S. National Library of Medicine. Evaluation of Safety and Efficacy of the FlexStent® Femoropopliteal Self-Expanding Stent System [zuletzt geprüft am 11.05.2018]. Abrufbar unter der URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01355406?cond=Peripheral+Arterial+Occlusive+Disease&cntry=US&draw=6>.
114. Gray WA, Feiring A, Cioppi M, Hibbard R, Gray B, Khatib Y et al. S.M.A.R.T. Self-Expanding Nitinol Stent for the Treatment of Atherosclerotic Lesions in the Superficial Femoral Artery (STROLL): 1-Year Outcomes. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015; 26(1):21–8.
115. Duda SH, Pusich B, Richter G, Landwehr P, Oliva VL, Tielbeek AV et al. Sirolimus-Eluting Stents for the Treatment of Obstructive Superficial Femoral Artery Disease: Six-Month Results. *Circulation*. 2002; 106(12):1505–9.
116. Bosiers M, Peeters P, Tessarek J, Deloose K, Strickler S. The Zilver® PTX® Single Arm Study: 12-month results from the TASC C/D lesion subgroup. *The Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*. 2013; 54(1):115–22.
117. Lammer J, Zeller T, Hausegger KA, Schaefer PJ, Gschwendtner M, Müller-Hülsbeck S et al. Heparin-bonded Covered Stents Versus Bare-Metal Stents for Complex Femoropopliteal Artery Lesions: The Randomized VIASTAR Trial (Viabahn Endoprosthesis with PROPATEN Bioactive Surface VIA Versus Bare Nitinol Stent in the Treatment of Long Lesions in Superficial

Femoral Artery Occlusive Disease). *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(15):1320–7.

118. Geraghty PJ, Mewissen MW, Jaff MR, Ansel GM. Three-year results of the VIBRANT trial of VIABAHN endoprosthesis versus bare nitinol stent implantation for complex superficial femoral artery occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2013; 58(2):386–95.e4.

119. Saxon RR, Chervu A, Jones PA, Bajwa TK, Gable DR, Soukas PA et al. Heparin-bonded, expanded polytetrafluoroethylene-lined stent graft in the treatment of femoropopliteal artery disease: 1-Year Results of the VIPER (Viabahn Endoprosthesis with Heparin Bioactive Surface in the Treatment of Superficial Femoral Artery Obstructive Disease) Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2013; 24(2):165–173.

120. McQuade K, Gable D, Pearl G, Theune B, Black S. Four-year randomized prospective comparison of percutaneous ePTFE/nitinol self-expanding stent graft versus prosthetic femoral-popliteal bypass in the treatment of superficial femoral artery occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2010; 52(3):584–90; discussion 590–1, 591.e1–591.e7.

121. Shackles C, Rundback JH, Herman K, David Y, Barkarma R. Above and below knee femoropopliteal VIABAHN®. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2015; 85(5):859–67.

122. Piorkowski M, Freitas B, Steiner S, Botsios S, Bausback Y, Scheinert D et al. Twelve-month experience with the GORE® TIGRIS® Vascular Stent in the superficial femoral and popliteal arteries. *The Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*. 2015; 56(1):89–95.

123. Sibé M, Kaladji A, Boirat C, Cardon A, Chaufour X, Bossavy J-P et al. French multicenter experience with the GORE TIGRIS Vascular Stent in superficial femoral and popliteal arteries. *Journal of Vascular Surgery*. 2017; 65(5):1329–35.

124. Parthipun A, Diamantopoulos A, Kitrou P, Padayachee S, Karunanithy N, Ahmed I et al. Use of a New Hybrid Heparin-Bonded Nitinol Ring Stent in the Popliteal Artery: Procedural and Mid-term Clinical and Anatomical Outcomes. *Cardiovascular and Interventional Radiology*. 2015; 38(4):846–54.

9 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Treitl für die Überlassung des Themas bedanken. Seine professionelle und warmherzige Betreuung sowie die jederzeit bereitwilligst gewährte Unterstützung bei Fragestellungen ermöglichten erst das Gelingen dieser Arbeit.

Daneben gebührt auch Diplom-Statistikerin Regina Schinner, für die wertvolle Hilfe bei allen statistischen Anfragen und die professionelle Aufarbeitung sämtlicher erhobenen Daten, besonderer Dank.

Weiterhin sei meinem Bruder Thomas, für seine Geduld und die unzähligen Diskussionen, in denen er mir mit zweckdienlichen Ratschlägen zur Seite stand, ganz herzlich gedankt.

Abschließend danke ich meinen Eltern, ohne deren unablässige Unterstützung mein Medizinstudium niemals möglich gewesen wäre.

10 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Wiesner, Sigrid

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Langzeitergebnisse nach endovaskulärer Versorgung femoropoplitealer arteriosklerotischer Läsionen mittels eines neuen hochflexiblen Stent-Systems mit closed-cell Struktur im Vergleich zu alternativen Stent-Designs“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Regensburg, 25.01.2020

Ort, Datum

Wiesner Sigrid

Unterschrift